

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

7

Applicant's or agent's file reference Le A 33 878-WO W1		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/08469	International filing date (day/month/year) 31 August 2000 (31.08.00)	Priority date (day/month/year) 13 September 1999 (13.09.99)	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07C 229/00			
Applicant BAYER AKTIENGESELLSCHAFT			

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 05 March 2001 (05.03.01)	Date of completion of this report 21 November 2001 (21.11.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/08469

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

☒ the international application as originally filed.

☒ the description, pages 1-171, as originally filed,
 pages _____, filed with the demand,
 pages _____, filed with the letter of _____,
 pages _____, filed with the letter of _____.

☒ the claims, Nos. 1-18, as originally filed,
 Nos. _____, as amended under Article 19,
 Nos. _____, filed with the demand,
 Nos. _____, filed with the letter of _____,
 Nos. _____, filed with the letter of _____.

☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
 sheets/fig _____, filed with the demand,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages _____

☐ the claims, Nos. _____

☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:



Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III

- a. In the absence of an international search report for present Claims 1 and 2 (see ISA 210), no international preliminary examination has been performed for this subject matter of the application (PCT Rule 66.1(e)).
- b. For Claims 3-18 a "partial search report" was established (see ISA 210). The subject matter of these claims was searched using the compounds in the example and the compounds according to Claim 6, with the following restrictions:

Q = linear alkylene with up to 9 C atoms

R₃ = H, Hal

W = -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-

A = Ph, 2-pyr (substituted as in Claim 6)

R₂ = COOR₂₄, always *para*-position.



V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	3-18	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	3-18	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	3-18	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

The international preliminary examination for novelty, inventive step and industrial applicability is limited to the subject matter searched as set out in Box III.

The present application subject matter relates to aminoalkane dicarboxylic acid derivatives of general formula (I) as claimed in Claims 3 to 8, a method of manufacturing them by way of the intermediate products of general formulas (II), (IV) and (VI) as claimed in Claims 9 to 12, medicaments containing (I) as claimed in Claim 13, and the use of (I) to manufacture a medicament for treating cardiovascular diseases and others as claimed in Claims 14 to 18.

Novelty

The application subject matter as claimed in Claims 3 to 18 is novel (PCT Article 33(2)).

The present application subject matter is not described in the available prior art cited in the international search report, and is therefore novel.



Inventive step

The application subject matter as claimed in Claims 3 to 18 appears not to be inventive (PCT Article 33(3)).

The problem addressed by the invention in the light of the closest prior art, cited on page 2, paragraph 4, is seen as the provision of alternative compounds which directly stimulate the soluble guanylate cyclase and are therefore suitable as medicaments for treating cardiovascular diseases. The problem so formulated is solved in accordance with the application by the aminoalkane dicarboxylic acid derivatives of general formula (I) as claimed in Claim 1. The vaso-relaxing action was tested on 17 and the stimulation of the recombinant soluble guanylate cyclase (sGC) was demonstrated on only one example (see Tables 1 and 2), compounds (I) with $V = 0$ being tested by way of example. The breadth claimed is not regarded as adequately supported by the present examples, and it is doubtful whether the breadth claimed, which goes far beyond the examples, actually solves the problem addressed.

The presence of an inventive step as broad as claimed cannot at present be assessed.



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
22. März 2001 (22.03.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/19780 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 229/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/08469

(22) Internationales Anmeldedatum:
31. August 2000 (31.08.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 43 635.5 13. September 1999 (13.09.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT** [DE/DE];
D-51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **ALONSO-ALIJA, Cristina** [ES/DE]; Feuerbachstrasse 7, D-42781 Haan (DE). **HEIL, Markus** [DE/DE]; Am Weissen Stein 43a, D-42799 Leichlingen (DE). **FLUBACHER, Dietmar** [DE/DE]; Walderstrasse 352, D-40724 Hilden (DE). **NAAB, Paul** [DE/DE]; Amalienstrasse 29, D-42287 Wuppertal (DE). **PERNERSTORFER, Josef** [AT/DE]; Alsenstrasse 19, D-42103 Wuppertal (DE). **STASCH, Johannes-Peter** [DE/DE]; Alfred-Nobel-Strasse 109, D-42651 Solingen (DE). **WUNDER, Frank** [DE/DE]; Viktoriastrasse 91, D-42115 Wuppertal (DE). **DEM-BOWSKY, Klaus** [DE/US]; 289 Shawmut Avenue,

Boston, MA 02116 (US). **PERZBORN, Elisabeth** [DE/DE]; Am Tescher Busch 13, D-42327 Wuppertal (DE). **STAHL, Elke** [DE/DE]; Reuterstrasse 124, D-51467 Bergisch Gladbach (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT**; D-51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

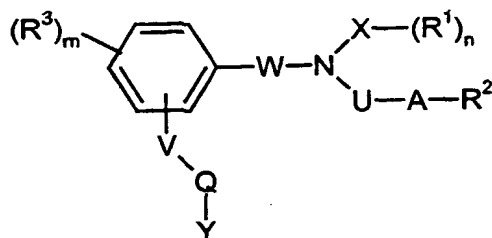
Veröffentlicht:

— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL DERIVATIVES OF DICARBOXYLIC ACID HAVING PHARMACEUTICAL PROPERTIES

(54) Bezeichnung: NEUARTIGE AMINODICARBONSÄUREDERIVATE MIT PHARMAZEUTISCHEN EIGENSCHAFTEN



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I) as well as the salts and stereoisomers thereof used in the production of medicaments for the treatment of cardiovascular diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (I) sowie deren Salze und Stereoisomere, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.



WO 01/19780 A2



1
1
1

1
1

Neuartige Aminodicarbonsäurederivate mit pharmazeutischen Eigenschaften

Die vorliegende Erfindung betrifft neue chemische Verbindungen, welche die lösliche Guanylatcyclase auch über einen neuartigen, ohne Beteiligung der Häm-Gruppe des Enzyms verlaufenden Wirkmechanismus stimulieren, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Eines der wichtigsten zellulären Übertragungssysteme in Säugerzellen ist das cyclische Guanosinmonophosphat (cGMP). Zusammen mit Stickstoffmonoxid (NO), das aus dem Endothel freigesetzt wird und hormonelle und mechanische Signale überträgt, bildet es das NO/cGMP-System. Die Guanylatcyclasen katalysieren die Biosynthese von cGMP aus Guanosintriposphat (GTP). Die bisher bekannten Vertreter dieser Familie lassen sich sowohl nach strukturellen Merkmalen als auch nach der Art der Liganden in zwei Gruppen aufteilen: Die partikulären, durch natriuretische Peptide stimulierbaren Guanylatcyclasen und die löslichen, durch NO stimulierbaren Guanylatcyclasen. Die löslichen Guanylatcyclasen bestehen aus zwei Unter-einheiten und enthalten höchstwahrscheinlich ein Häm pro Heterodimer, das ein Teil des regulatorischen Zentrums ist. Dieses hat eine zentrale Bedeutung für den Aktivierungsmechanismus. NO kann an das Eisenatom des Häms binden und so die Aktivität des Enzyms deutlich erhöhen. Hämfreie Präparationen lassen sich hingegen nicht durch NO stimulieren. Auch CO ist in der Lage, am Eisen-Zentralatom des Häms anzugreifen, wobei die Stimulierung durch CO deutlich geringer ist als die durch NO.

Durch die Bildung von cGMP und der daraus resultierenden Regulation von Phosphodiesterasen, Ionenkanälen und Proteinkinasen spielt die Guanylatcyclase eine entscheidende Rolle bei unterschiedlichen physiologischen Prozessen, insbesondere bei der Relaxation und Proliferation glatter Muskelzellen, der Plättchenaggregation und -adhäsion und der neuronalen Signalübertragung sowie bei Erkrankungen, welche auf einer Störung der vorstehend genannten Vorgänge beruhen. Unter pathophy-

siologischen Bedingungen kann das NO/cGMP-System supprimiert sein, was zum Beispiel zu Bluthochdruck, einer Plättchenaktivierung, einer vermehrten Zellproliferation, endothelialer Dysfunktion, Atherosklerose, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Thrombosen, Schlaganfall und Myokardinfarkt führen kann.

5

Eine auf die Beeinflussung des cGMP-Signalweges in Organismen abzielende NO-unabhängige Behandlungsmöglichkeit für derartige Erkrankungen ist aufgrund der zu erwartenden hohen Effizienz und geringen Nebenwirkungen ein vielversprechender Ansatz.

10

Zur therapeutischen Stimulation der löslichen Guanylatcyclase wurden bisher ausschließlich Verbindungen wie organische Nitrate verwendet, deren Wirkung auf NO beruht. Dieses wird durch Biokonversion gebildet und aktiviert die lösliche Guanylatcyclase durch Angriffe am Eisenzentralatom des Häms. Neben den Nebenwirkungen gehört die Toleranzentwicklung zu den entscheidenden Nachteilen dieser Behandlungsweise.

15

In den letzten Jahren wurden einige Substanzen beschrieben, die die lösliche Guanylatcyclase direkt, d.h. ohne vorherige Freisetzung von NO stimulieren, wie beispielsweise 3-(5'-Hydroxymethyl-2'-furyl)-1-benzylindazol (YC-1, Wu et al., Blood 84 (1994), 4226; Mülsch et al., Br.J.Pharmacol. 120 (1997), 681), Fettsäuren (Goldberg et al, J. Biol. Chem. 252 (1977), 1279), Diphenyliodoniumhexafluorophosphat (Pettibone et al., Eur. J. Pharmacol. 116 (1985), 307), Isoliquiritigenin (Yu et al., Brit. J. Pharmacol. 114 (1995), 1587), sowie verschiedene substituierte Pyrazolderivate (WO 98/16223, WO 98/16507 und WO 98/23619).

20
25

Die bisher bekannten Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase stimulieren das Enzym entweder direkt über die Häm-Gruppe (Kohlenmonoxid, Stickstoffmonoxid oder Diphenyliodoniumhexafluorophosphat) durch Interaktion mit dem Eisenzentrum der Häm-Gruppe und eine sich daraus ergebende, zur Erhöhung der Enzymaktivität führende Konformationsänderung (Gerzer et al., FEBS Lett.

30

132(1981), 71), oder über einen Häm-abhängigen Mechanismus, der unabhängig von NO ist, aber zu einer Potenzierung der stimulierenden Wirkung von NO oder CO führt (z.B. YC-1, Hoenicka et al., J. Mol. Med. (1999) 14; oder die in der WO 98/16223, WO 98/16507 und WO 98/23619 beschriebenen Pyrazolderivate).

5

Die in der Literatur behauptete stimulierende Wirkung von Isoliquiritigenin und von Fettsäuren, wie z. B. Arachidonsäure, Prostaglandinendoperoxide und Fettsäurehydroperoxide auf die lösliche Guanylatcyclase konnte nicht bestätigt werden (vgl. z.B. Hoenicka et al., J. Mol. Med. 77 (1999), 14).

10

Entfernt man von der löslichen Guanylatcyclase die Häm-Gruppe, zeigt das Enzym immer noch eine nachweisbare katalytische Basalaktivität, d.h. es wird nach wie vor cGMP gebildet. Die verbleibende katalytische Basalaktivität des Häm-freien Enzyms ist durch keinen der vorstehend genannten bekannten Stimulatoren stimulierbar.

15

Es wurde eine Stimulation von Häm-freier löslicher Guanylatcyclase durch Protoporphyrin IX beschrieben (Ignarro et al., Adv. Pharmacol. 26 (1994), 35). Allerdings kann Protoporphyrin IX als Mimik für das NO-Häm-Addukt angesehen werden, weshalb die Zugabe von Protoporphyrin IX zur löslichen Guanylatcyclase zur Bildung einer der durch NO stimulierten Häm-haltigen löslichen Guanylatcyclase entsprechenden Struktur des Enzyms führen dürfte. Dies wird auch durch die Tatsache belegt, dass die stimulierende Wirkung von Protoporphyrin IX durch den vorstehend beschriebenen NO-unabhängigen, aber Häm-abhängigen Stimulator YC-1 erhöht wird (Mülsch et al., Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 355, R47).

20

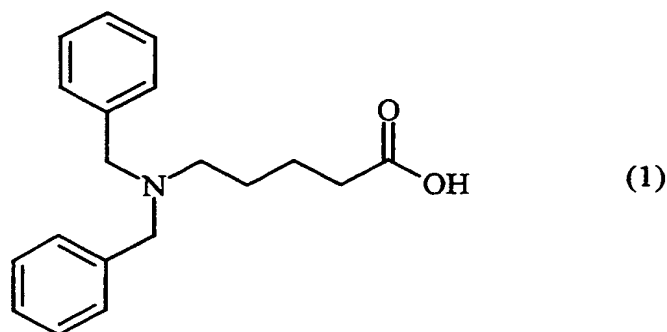
25

Bislang wurden somit keine Verbindungen beschrieben, welche die lösliche Guanylatcyclase unabhängig von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe stimulieren können.

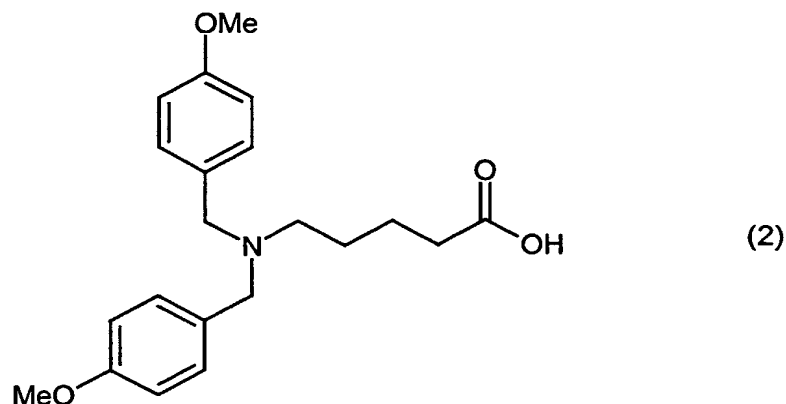
Es war die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislaufkrankungen oder anderen über eine Beeinflussung des cGMP-Signalweges in Organismen therapierbaren Erkrankungen zu entwickeln.

- 5 Die vorstehende Aufgabe wird durch die Verwendung von Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln gelöst, welche in der Lage sind, die lösliche Guanylatcyclase auch unabhängig von NO und von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe zu stimulieren.
- 10 Überraschend wurde gefunden, dass es Verbindungen gibt, welche die lösliche Guanylatcyclase auch unabhängig von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe stimulieren können. Die biologische Aktivität dieser Stimulatoren beruht auf einem völlig neuen Mechanismus der Stimulierung der löslichen Guanylatcyclase. Im Gegensatz zu den vorstehend beschriebenen, aus dem Stand der Technik als
- 15 Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase bekannten Verbindungen sind die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Lage, sowohl die Häm-haltige als auch die Häm-freie Form der löslichen Guanylatcyclase zu stimulieren. Die Stimulierung des Enzyms verläuft bei diesen neuen Stimulatoren also über einen Häm-unabhängigen Weg, was auch dadurch belegt wird, dass die neuen Stimulatoren am Häm-haltigen
- 20 Enzym einerseits keine synergistische Wirkung mit NO zeigen und andererseits sich die Wirkung dieser neuartigen Stimulatoren nicht durch den Häm-abhängigen Inhibitor der löslichen Guanylatcyclase, 1*H*-1,2,4-Oxadiazol-(4,3*a*)-chinoxalin-1-on (ODQ), blockieren lässt.
- 25 Dies stellt einen neuen Therapieansatz zur Behandlung von Herz-Kreislaufkrankungen und anderen über eine Beeinflussung des cGMP-Signalweges in Organismen therapierbaren Erkrankungen dar.

30 In der EP-A-0 345 068 ist unter anderem die Aminoalkancarbonsäure (1) als Zwischenprodukt bei der Synthese von GABA-Antagonisten beschrieben:

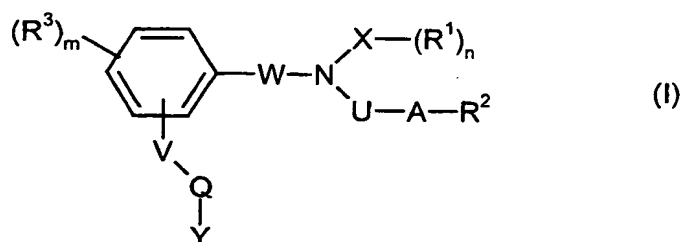


In der WO 93/00359 ist die Aminoalkancarbonsäure (2) als Intermediat in der Peptid-Synthese sowie dessen Verwendung als Wirkstoff zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems beschrieben:



In keiner dieser beiden Schriften ist jedoch beschrieben, dass derartige Aminoalkancarbonsäuren einen von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe unabhängigen stimulierenden Effekt auf die lösliche Guanylatcyclase ausüben können.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden zur von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe unabhängigen Stimulation der löslichen Guanylatcyclase Aminoalkancarbonsäuren der Formel (I) eingesetzt:



worin

V fehlt, O, NR^4 , NR^4CONR^4 , NR^4CO , NR^4SO_2 , COO , CONR^4 oder S(O)_o bedeutet,

worin

R^4 unabhängig von einem weiteren gegebenenfalls vorhandenen Rest R^4 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Arylalkyl mit 7 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

o 0, 1 oder 2 bedeutet,

Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_p , NR^5 , CO, NR^5SO_2 oder CONR^5 enthalten können, und ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Kette unter

Bildung eines drei- bis achtgliedrigen Rings miteinander verbunden sein können,

worin

5

R^5 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

10

p 0, 1 oder 2 bedeutet,

15

Y Wasserstoff, NR^8R^9 , Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die auch über N gebunden sein können,

20

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, CN, SR^6 , NO_2 , NR^8R^9 , NR^7COR^{10} , $NR^7CONR^7R^{10}$ oder $CONR^{11}R^{12}$ substituiert sein können,

25

worin

30

R^6 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes

Halogenalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5 R^7 unabhängig von einem gegebenenfalls vorhandenen weiteren Rest R^7 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10 R^8, R^9, R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Arylalkyl mit 8 bis 15 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{13} bedeuten, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO_2 , NH_2 , $NHCOR^7$, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, 20 oder zwei Substituenten aus R^8 und R^9 oder R^{11} und R^{12} miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Rings verbunden sein können, der O oder N enthalten kann,

25 worin

R^{13} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, 30 wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO_2 , Alkyl, Alkoxy, Halogen-

alkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

- 5 R^{10} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;
- 10
- 15 und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sein können, die auch über N gebunden sein können,
- 20 welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁷, SO₂NR⁷, CONR⁷, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 8 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy, Carbonylalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes
- 25
- 30

Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Halogen, SR^6 , CN , NO_2 , NR^8R^9 , $\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ oder $\text{NR}^{14}\text{COR}^{17}$ substituiert sein können,

worin

5

R^{14}

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^{15} , R^{16}

10

unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{18} bedeuten, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN , NO_2 , NH_2 , NHCOR^7 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

15

worin

20

R^{18}

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN , NO_2 , NH_2 , NHCOR^7 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

25

30

und

- 5 R^{17} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;
- 10
- 15 und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,
- 20 R^3 Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO₂ oder NR¹⁹R²⁰ bedeutet, worin
- 25 R^{19} und R^{20} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,
- 30 m eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,

- 5 W geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine Gruppe aus O, S(O)_q, NR²¹, CO oder CONR²¹ enthalten können, oder CO, NHCO oder OCO bedeutet,
- worin
- 10 q 0, 1 oder 2 bedeutet,
- R²¹ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 15 U geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 20 A Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,
- 25 welche gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Halogenalkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO₂ oder NR²²R²³ substituiert sein können,
- worin
- 30 R²² und R²³ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3

bis 8 Kohlenstoffatomen, Carbonylalkyl oder Sulfonylalkyl bedeuten,

R^2 Tetrazolyl, $COOR^{24}$ oder $CONR^{25}R^{26}$ bedeutet,

5

Worin

R^{24}

Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen

10

R^{25} und R^{26}

jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{27} bedeuten,

15

oder R^{25} und R^{26} zusammen ein fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden, der N oder O enthalten kann,

worin

20

R^{27} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

25

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO_2 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

30

5 X geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 12 Kohlenstoff-
atomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 12
Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus O,
S(O)_r, NR²⁸, CO oder CONR²⁹, Aryl oder Aryloxy mit 6 bis 10
Kohlenstoffatomen enthalten können, wobei der Arylrest seinerseits
ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halo-
genalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substi-
tuiert sein kann, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vor-
stehenden Ketten durch eine Alkylkette unter Bildung eines drei- bis
10 achtgliedrigen Rings miteinander verbunden sind,

worin

15 r 0, 1 oder 2 bedeutet,

R²⁸ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder
Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20 R²⁹ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8
Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoff-
atomen bedeutet,

n 1 oder 2 bedeutet;

25 R¹ Tetrazolyl, COOR³⁰ oder CONR³¹R³² bedeutet,

worin

30 R³⁰ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen
oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen

R^{31} und R^{32}

jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{33} bedeuten,

5

worin

R^{33} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO_2 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

15

sowie deren Stereoisomere und Salze.

20

Bevorzugt sind hierbei Verbindungen der Formel (I),

worin

25

V fehlt, O, NR^4 , NR^4CONR^4 , NR^4CO , NR^4SO_2 , COO, $CONR^4$ oder $S(O)_o$ bedeutet,

worin

30

R^4 unabhängig von einem weiteren gegebenenfalls vorhandenen Rest R^4 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit

bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Arylalkyl mit 7 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

o 0, 1 oder 2 bedeutet,

Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_p, NR⁵, CO, NR⁵SO₂ oder CONR⁵ enthalten können, und ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Kette unter Bildung eines drei- bis achtegliedrigen Rings miteinander verbunden sein können,

worin

R⁵ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

p 0, 1 oder 2 bedeutet,

Y Wasserstoff, NR⁸R⁹, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O

oder geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die auch über N gebunden sein können, wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, CN, SR^6 , NO_2 , NR^8R^9 , NR^7COR^{10} , $NR^7CONR^7R^{10}$ oder $CONR^{11}R^{12}$ substituiert sein können,

worin

15

R^6 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

R^7 unabhängig von einem gegebenenfalls vorhandenen weiteren Rest R^7 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

25

R^8 , R^9 , R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Arylalkyl mit 8 bis 18

30

5 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{13} bedeuten, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO_2 , NH_2 , NHCOR^7 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder zwei Substituenten aus R^8 und R^9 oder R^{11} und R^{12} miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Rings verbunden sein können, der O oder N enthalten kann,

10

worin

15 R^{13} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO_2 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

20

25 R^{10} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO_2 , NH_2 , NHCOR^7 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

30

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sein können, die auch über N gebunden sein können,

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁷, SO₂NR⁷, CONR⁷, geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 8 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy, Carbonylalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Halogen, SR⁶, CN, NO₂, NR⁸R⁹, CONR¹⁵R¹⁶ oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,

worin

R¹⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R¹⁵, R¹⁶ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R¹⁸ bedeuten,

worin

R¹⁸ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,
wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und

R¹⁷ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können.

R³ Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

- m eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,
- 5 W geradkettiges oder verzweigtes Alkylen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- U $\text{-CH}_2\text{-}$ bedeutet,
- 10 A Phenyl oder einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,
welche gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, substituiert sein können,
- 15 R² COOR²⁴ bedeutet,
worin
20 R²⁴ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 25 X geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenyl, Phenyloxy, O, CO oder CONR²⁹ enthalten können,
worin
30

R^{29} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5 n 1 oder 2 bedeutet;

R^1 $COOR^{30}$ bedeutet,

worin

10

R^{30} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.

15 Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

worin

V fehlt, O, S oder NR^4 bedeutet,

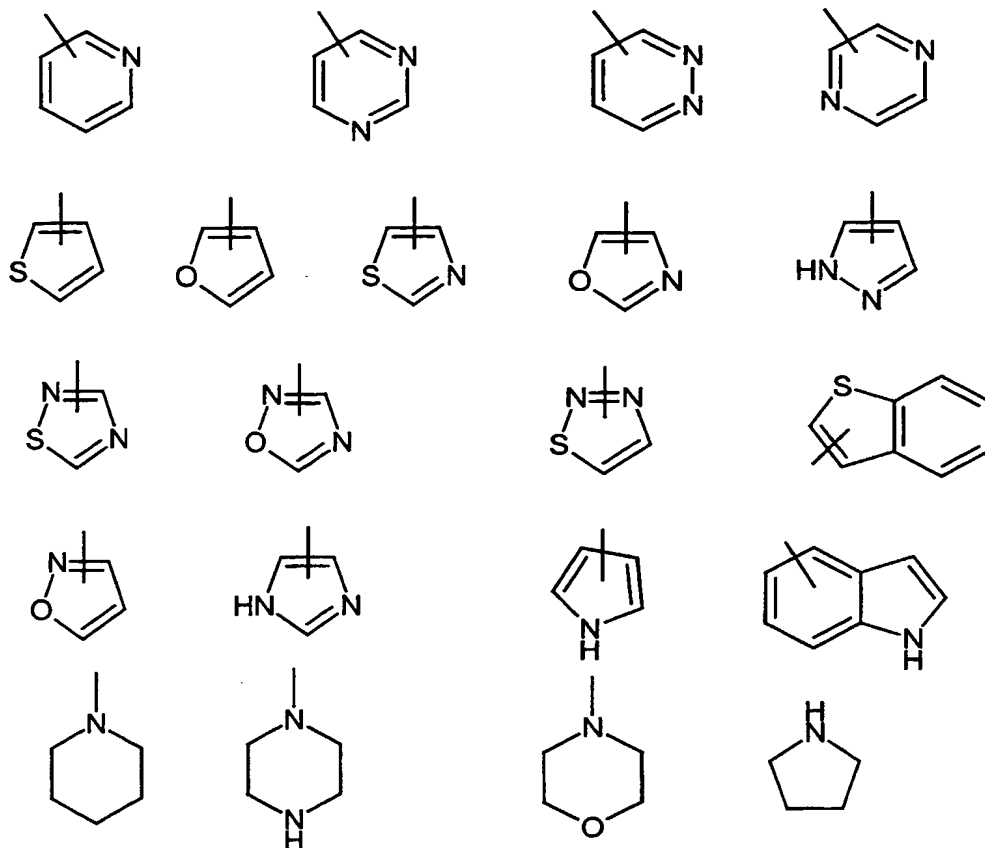
20

worin

R^4 Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

25 Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die einfach durch Halogen substituiert sein können,

30 Y H , NR^8R^9 , Cyclohexyl, Phenyl, Naphtyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe

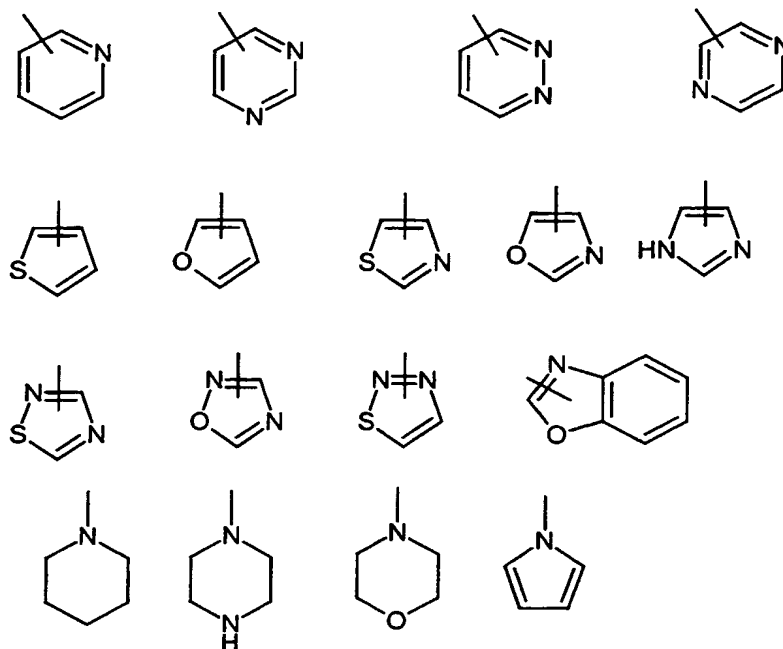


bedeutet, die auch über N gebunden sein können,

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradket-
 tiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl,
 geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweig-
 tes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy,
 geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder
 verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen,
 geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 6
 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, NO₂, SR⁶, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰ oder
 CONR¹¹R¹² substituiert sein können,

worin

- 5 R^6 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R^7 Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 10 R^8, R^9, R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeuten,
- wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n- Propyl, i-Propyl, n- Butyl, s- Butyl, i- Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein kann,
- 15 oder zwei Substituenten aus R^8 und R^9 oder R^{11} und R^{12} miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Ring verbunden sein können, der durch O oder N unterbrochen sein kann,
- 20 R^{10} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet,
- wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein kann;
- 25 und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



substituiert sein können,

5 welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁴,
 SO₂NR⁷, CONR⁷, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen,
 geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder
 verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem
 Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl,
 10 geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 4 Kohlen-
 stoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch
 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes
 Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges
 oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes
 Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, CN,
 15 SCH₃, OCF₃, NO₂, NR⁸R⁹ oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,

worin

R¹⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet.

5 und

R¹⁷ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein können;

20 und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

25

R³ Wasserstoff oder Fluor bedeutet.

m eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,

30 W CH₂, -CH₂CH₂-, CH₂CH₂CH₂, CH=CHCH₂ bedeutet,

- U -CH₂- bedeutet,
- 5 A Phenyl, Pyridyl, Thienyl oder Thiazolyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF₃, Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann,
- 10 R² COOR²⁴ bedeutet,
- worin
- R²⁴ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 15 X geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenyl, Phenyl oxy, O, CO oder CONR³⁰ enthalten können,
- 20 worin
- R³⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 25 n 1 oder 2 bedeutet;
- R¹ COOR³⁵ bedeutet,
- 30 worin

R^{35}

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes
Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.

Ganz besonders bevorzugt sind hierbei Verbindungen der Formel (I),

5

worin

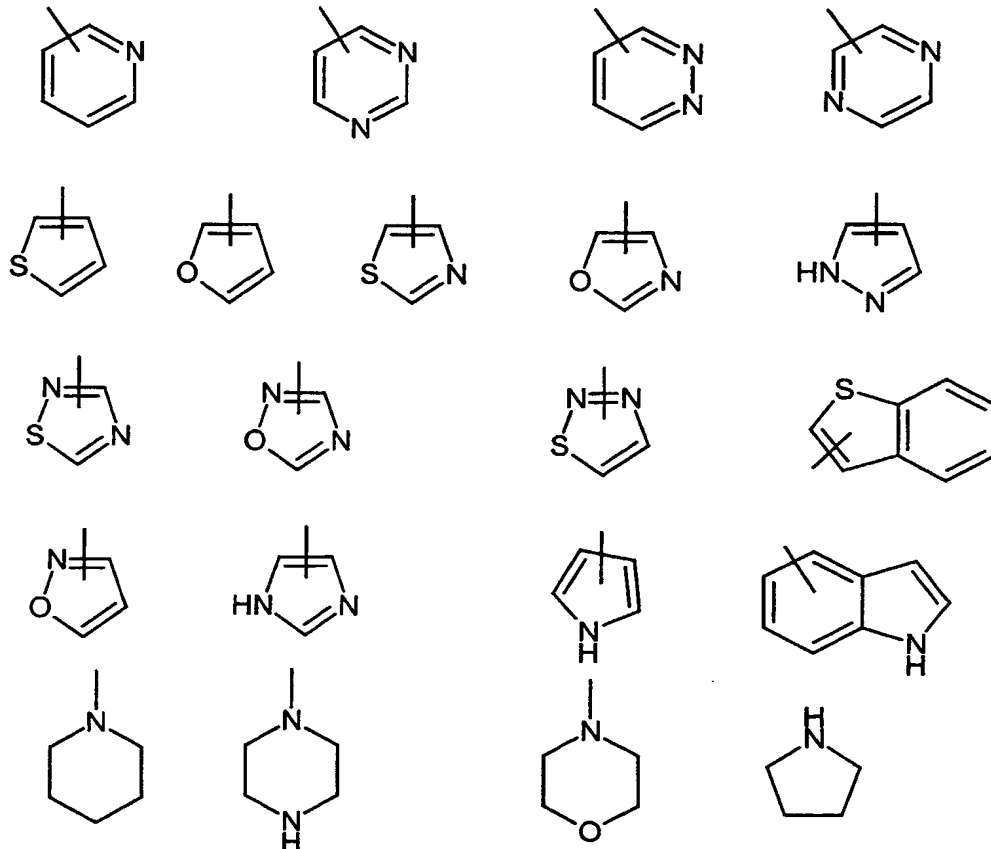
V O bedeutet,

10

Q geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 9 Kohlenstoff-
atomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradket-
tiges oder verzweigtes Alkindiyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen be-
deutet, die einfach durch Halogen substituiert sein können,

15

Y H, Cyclohexyl, Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



bedeutet,

5 wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradket-
tiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl,
geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweig-
tes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy,
geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder
10 verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen,
geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 6
Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, NO₂, SR⁶, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰ oder
CONR¹¹R¹² substituiert sein können,

worin

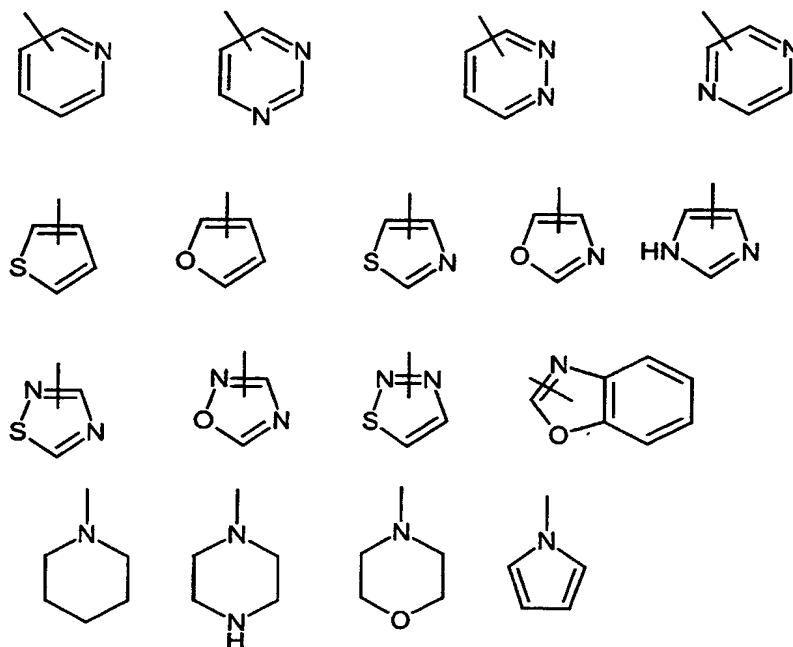
15 R⁶ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis
zu 4 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweig-
tes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
R⁷ Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit
bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20 R⁸, R⁹, R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff, geradket-
tiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoff-
atomen, oder Phenyl bedeuten,

25 wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hy-
droxy, Methyl, Ethyl, n- Propyl, i-Propyl, n- Butyl, s- Butyl,
i- Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino,
NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann,
oder zwei Substituenten aus R⁸ und R⁹ oder R¹¹ und R¹²
miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen
30 Ring verbunden sein können, der durch O oder N unter-
brochen sein kann,

R^{10} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet, wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein kann;

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



substituiert sein können,

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO_2 , geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach

5 durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, CN, SCH₃, OCF₃, NO₂, NR⁸R⁹ oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,

worin

10 R¹⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und

15 R¹⁷ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein können;

20

25

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoff-

30

atomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

5 R^3 Wasserstoff oder Fluor bedeutet,

m eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet,

W $-CH_2-$ oder $-CH_2CH_2-$ bedeutet,

10 U $-CH_2-$ bedeutet,

A Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF_3 , Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann,

15

R^2 $COOR^{24}$ bedeutet,

worin

20 R^{24} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

25 X geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenyloxy, O, CO oder $CONR^{30}$ enthalten können,

worin

30 R^{30} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

n 1 oder 2 bedeutet;

R¹ COOR³⁵ bedeutet,

5

worin

R³⁵ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes
Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet.

10

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), bei denen
R¹ und R² jeweils COOH bedeuten.

Ganz besonders bevorzugt sind gemäß der vorliegenden Erfindung Verbindungen,
bei denen

15

V O bedeutet,

Q CH₂ bedeutet,

20

Y Phenyl bedeutet, das mit einem Rest substituiert ist, der aus der
Gruppe, bestehend aus 2-Phenylethyl, Cyclohexyl, 4-Chlorphenyl, 4-
Methoxyphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 4-Cyanophenyl, 4-
Chlorphenoxy, 4-Methoxyphenoxy, 4-Trifluormethylphenoxy, 4-
Cyanophenoxy, 4-Methylphenyl ausgewählt ist,

25

R³ Wasserstoff oder Fluor bedeutet,

m eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet,

30

W -CH₂CH₂- bedeutet,

U -CH₂- bedeutet,

A Phenyl bedeutet,

5

R² COOH bedeutet, wobei R² in 4-Position zum Rest U angeordnet ist,

X (CH₂)₄ bedeutet,

10

R¹ COOH bedeutet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

15

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

20

25

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin oder Ethylendiamin.

30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racem-

5 formen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise, beispielsweise durch Racematspaltung oder chromatographische Trennung, in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen. In den erfindungsgemäßen Verbindungen vorhandene Doppelbindungen können in der cis- oder trans- Konfiguration (Z- oder E-Form) vorliegen.

10

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten soweit nicht anders angegeben im allgemeinen die folgende Bedeutung:

15 Alkyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Isohexyl, Heptyl, Isoheptyl, Octyl und Isooctyl, Nonyl, Decyl, Dodeyl, Eicosyl genannt.

20 Alkylen steht im allgemeinen für eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methylen, Ethylen, Propylen, α -Methylethylen, β -Methylethylen, α -Ethylethylen, β -Ethylethylen, Butylen, α -Methylpropylen, β -Methylpropylen, γ -Methylpropylen, α -Ethylpropylen, β -Ethylpropylen, γ -Ethylpropylen, Pentylen, Hexylen, Heptylen, Octylen, Nonylen,

25 Decylen, Dodeylen und Eicosylen genannt.

Alkenyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Doppelbindungen. Beispielsweise seien Allyl, Propenyl, Iso-

30 propenyl, Butenyl, Isobutenyl, Pentenyl, Isopentenyl, Hexenyl, Isohexenyl, Heptenyl, Isoheptenyl, Octenyl, Isooctenyl genannt.

5 Alkinyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Dreifachbindungen. Beispielsweise seien Ethinyl, 2-Butinyl, 2-Pentinyl und 2-Hexinyl benannt.

10 Alkendiyl steht im allgemeinen für eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Doppelbindungen. Beispielsweise seien Ethen-1,2-diyl, Propen-1,3-diyl, Propen-1,2-diyl, 1-Buten-1,4-diyl, 1-Buten-1,3-diyl, 1-Buten-1,2-diyl, 2-Buten-1,4-diyl, 2-Buten-1,3-diyl, 2-Buten-2,3-diyl genannt.

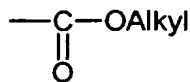
15 Alkindiyl steht im allgemeinen für eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Dreifachbindungen. Beispielsweise seien Ethin-1,2-diyl, Propin-1,3-diyl, 1-Butin-1,4-diyl, 1-Butin-1,3-diyl, 2-Buten-1,4-diyl genannt.

20 Acyl steht im allgemeinen für geradkettiges oder verzweigtes Niedrigalkyl mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen, das über eine Carbonylgruppe gebunden ist. Beispielsweise seien genannt: Acetyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, Butylcarbonyl und Isobutylcarbonyl.

25 Alkoxy steht im allgemeinen für einen über einen Sauerstoffatom gebundenen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 14 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, Pentoxy, Isopentoxy, Hexoxy, Isohexoxy, Heptoxy, Isoheptoxy, Octoxy oder Isooctoxy genannt. Die Begriffe "Alkoxy" und "Alkyloxy" werden synonym verwendet.

30 Alkoxyalkyl steht im allgemeinen für einen Alkylrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, der durch einen Alkoxyrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert ist.

Alkoxycarbonyl kann beispielsweise durch die Formel



dargestellt werden.

- 5 Alkyl steht hierbei im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 13 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien die folgenden Alkoxycarbonylreste genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl oder Isobutoxycarbonyl.
- 10 Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Beispielsweise seien Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl genannt.
- 15 Cycloalkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen Alkoxyrest, dessen Kohlenwasserstoffrest ein Cycloalkylrest ist. Der Cycloalkylrest hat im allgemeinen bis zu 8 Kohlenstoffatome. Als Beispiele seien genannt: Cyclopropyloxy und Cyclohexyloxy. Die Begriffe "Cycloalkoxy" und "Cycloalkyloxy" werden synonym verwendet.
- 20 Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

Halogen steht im Rahmen der Erfindung für Fluor, Chlor, Brom und Iod.

- 25 Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 10-gliedrigen, beispielsweise 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus, der bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N und/oder O enthalten kann und der im Fall eines Stickstoffatoms auch über dieses gebunden sein kann. Beispielsweise seien genannt: Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl,
- 30 Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, 1,2,3 Triazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl,

Imidazolyl, Morpholinyl oder Piperidyl. Bevorzugt sind Thiazolyl, Furyl, Oxazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl und Tetrahydropyranyl. Der Begriff "Heteroaryl" (bzw. "Hetaryl") steht für einen aromatischen heterocyclischen Rest.

5

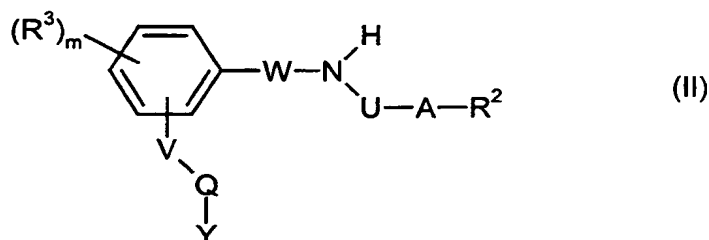
Bei den in der vorliegenden Anmeldung gezeigten Heterocyclenstrukturen ist jeweils nur eine Bindung zur benachbarten Gruppe angedeutet, z.B. bei den Heterocyclenstrukturen, die für Y in Frage kommen, die Bindung zur Einheit Q. Unabhängig davon können diese Heterocyclenstrukturen jedoch wie angegeben weitere

10

Substituenten tragen.
Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man

[A] Verbindungen der Formel (II)

15



mit Verbindungen der Formel (III)

20 E-X-R¹ (III)

umsetzt,

worin

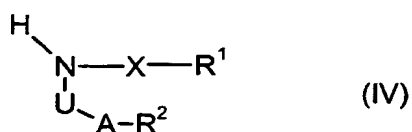
R¹, R², R³, V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie
vorstehend definiert haben,

25

E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

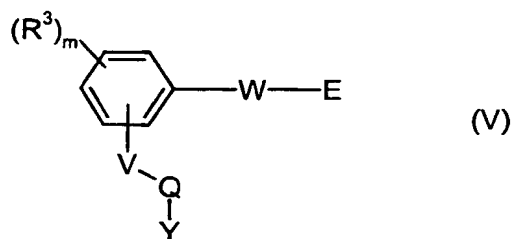
5 oder

[B] Verbindungen der Formel (IV)



10

mit Verbindungen der Formel (V)



15

umsetzt,

worin

R^1 , R^2 , R^3 , V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

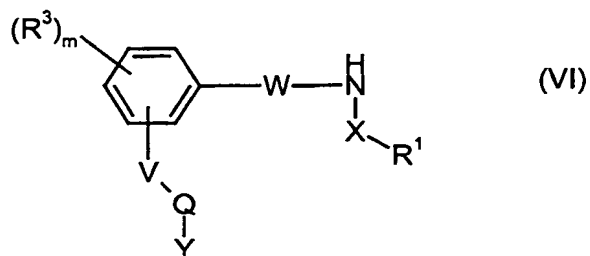
20

E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

oder

25

[C] Verbindungen der Formel (VI)



5 mit Verbindungen der Formel (VII)



umsetzt,

10 worin

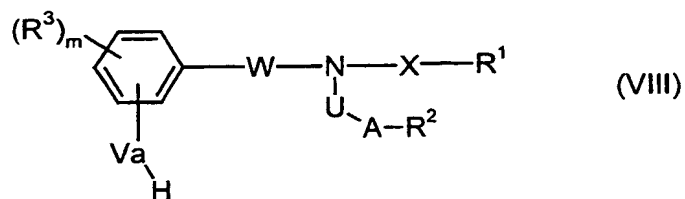
R¹, R², R³, V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

15 E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

oder

[D] Verbindungen der Formel (VIII),

20



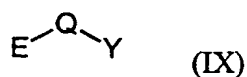
worin

Va für O oder S steht und

$R^1, R^2, R^3, Y, Q, W, U, A, X$ und m die vorstehend angegebene Bedeutung haben

5

mit Verbindungen der Formel (IX)



10

umsetzt,

worin

Q, Y die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

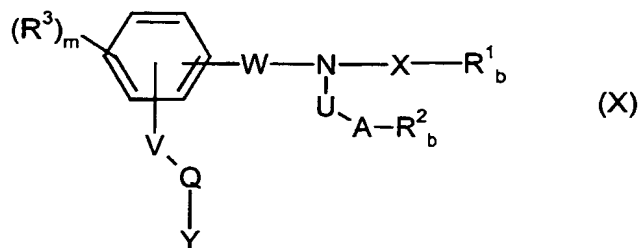
15

E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

oder

20

[E] Verbindungen der Formel (X),



25

worin

R^3 , V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

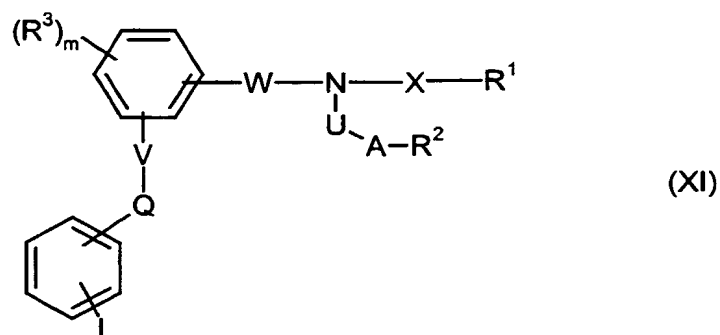
5 R^1_b und R^2_b jeweils unabhängig für CN oder COOAlk stehen, wobei Alk für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,

mit wässrigen Lösungen starker Säuren oder starker Basen in die entsprechenden freien Carbonsäuren überführt.

10

oder

[F] Verbindungen der Formel (XI)



15

worin

20 R^1 , R^2 , R^3 , V, Q, X, W, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

L für Br, I oder die Gruppe CF_3SO_2-O steht,

mit Verbindungen der Formel (XII)

25

M-Z

(XII)

worin

M für einen Aryl oder Heteroarylrest, einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylrest oder Cycloalkylrest oder für einen Arylalkyl, einen Arylalkenyl- oder einen Arylalkinylrest steht,

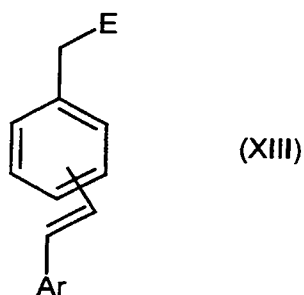
Z für die Gruppierungen $-B(OH)_2$, $-CH\equiv CH$, $-CH=CH_2$ oder $-Sn(nBu)_3$ steht

10 in Gegenwart einer Palladiumverbindung, gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart eines Reduktionsmittels und weiterer Zusatzstoffe und in Gegenwart einer Base umgesetzt;

oder

15

[G] Verbindungen der Formel (XIII)



20

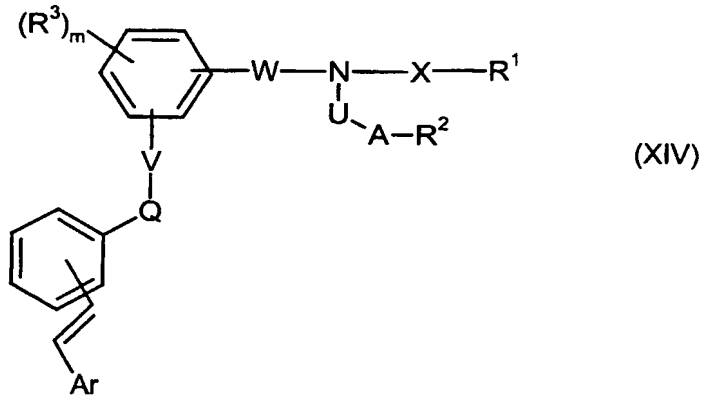
worin

Ar für einen Aryl oder Heteroarylrest steht,

25

E eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird.

nach Verfahren D mit Verbindungen der Formel (VIII) umgesetzt und die so erhaltenen Verbindungen der Formel (XIV)

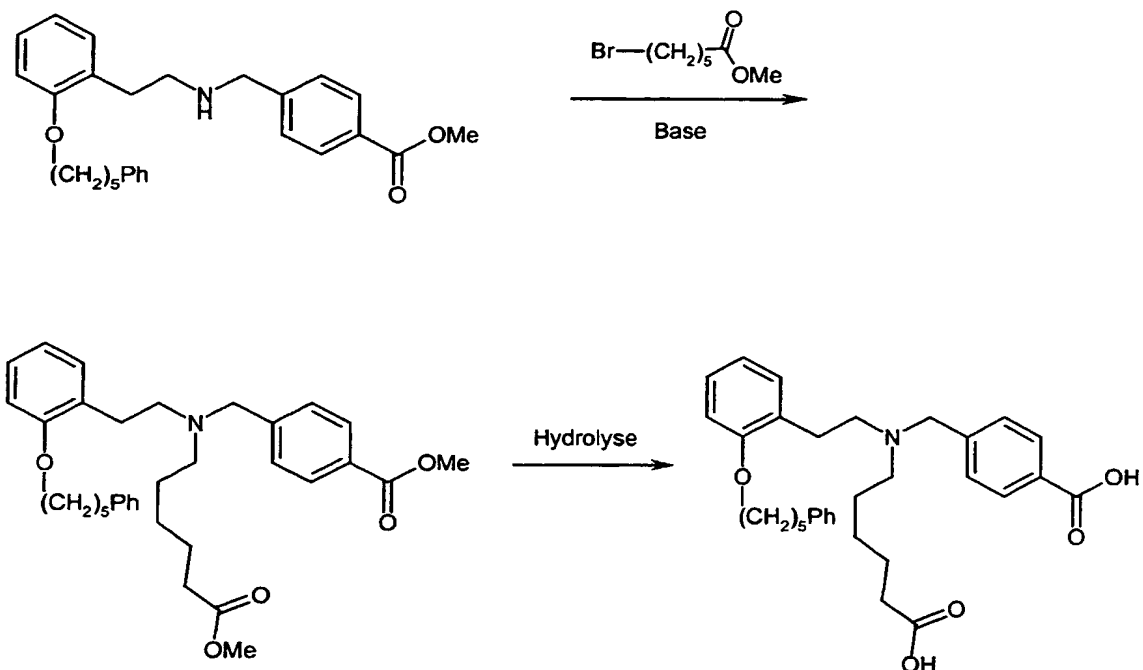


5

mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators hydriert.

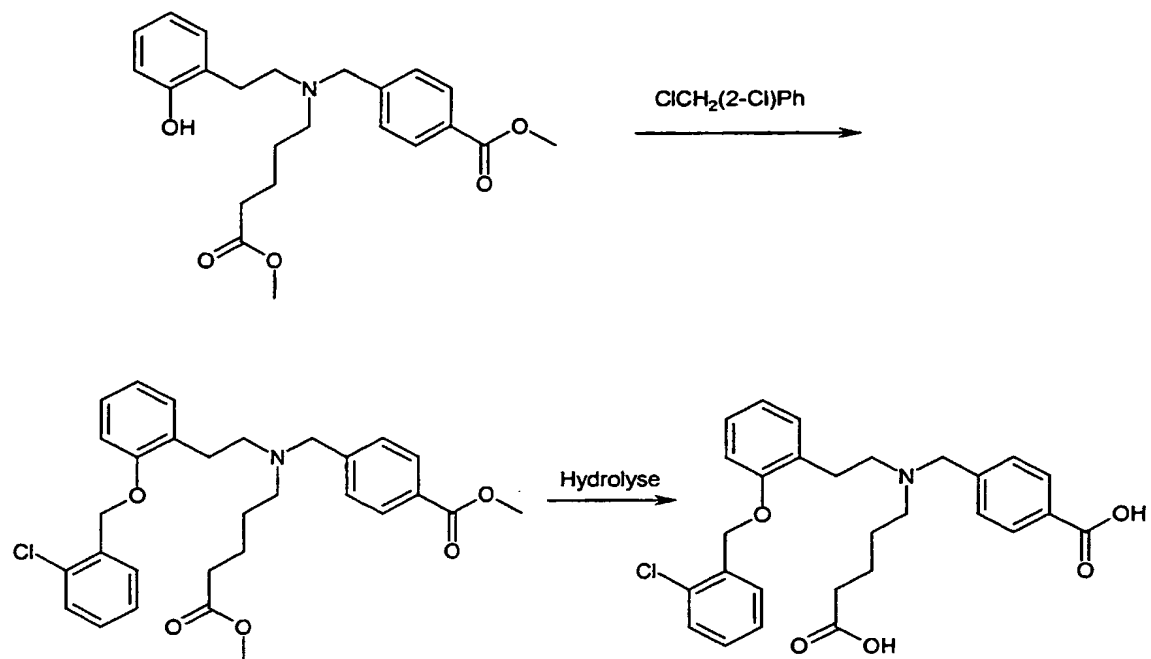
Die erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) werden nachstehend anhand beispielhafter, nicht einschränkender Ausführungsformen veranschaulicht:

10

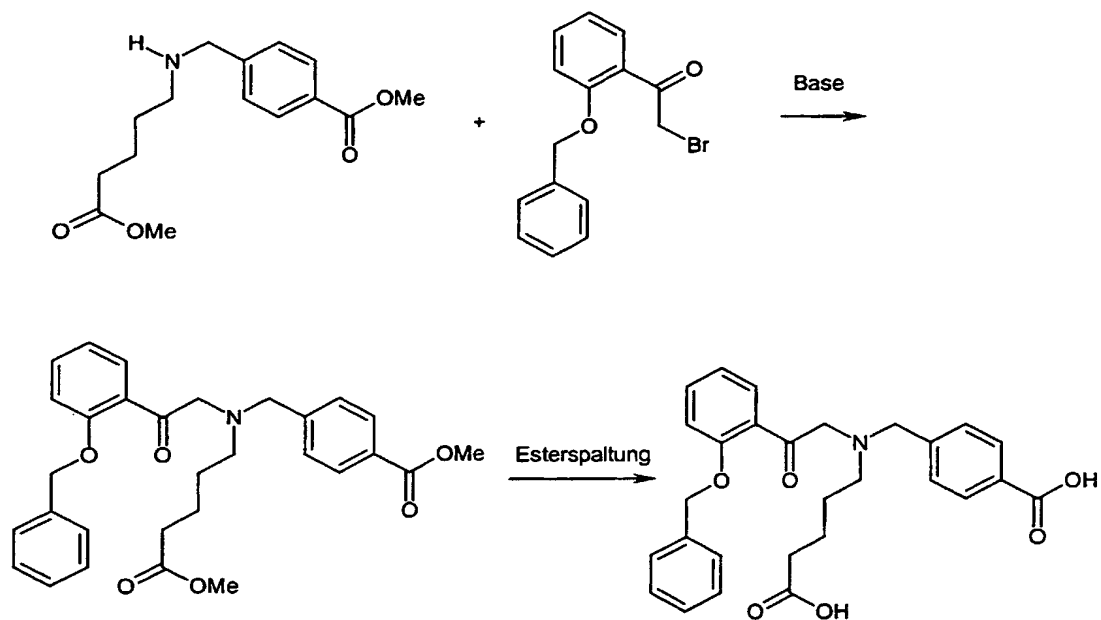
Beispiel für Reaktionssequenz nach Verfahren A /E:

- 5 Steht (VIII) beispielsweise für Methyl 4-{[(2-methoxyphenethyl)amino]-methyl}benzoat und (IX) für 2-Chlorphenylmethylchlorid, so lassen sich Verfahren D bzw. E wie im folgenden Schema gezeigt darstellen.

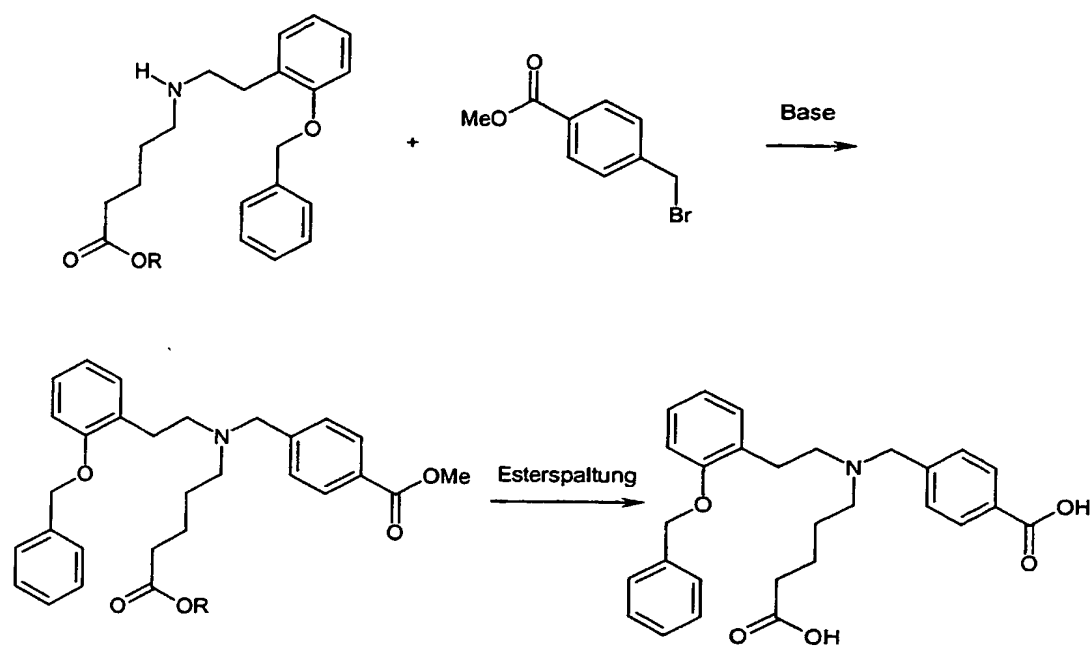
Beispiel für Reaktionssequenz nach Verfahren D/E:



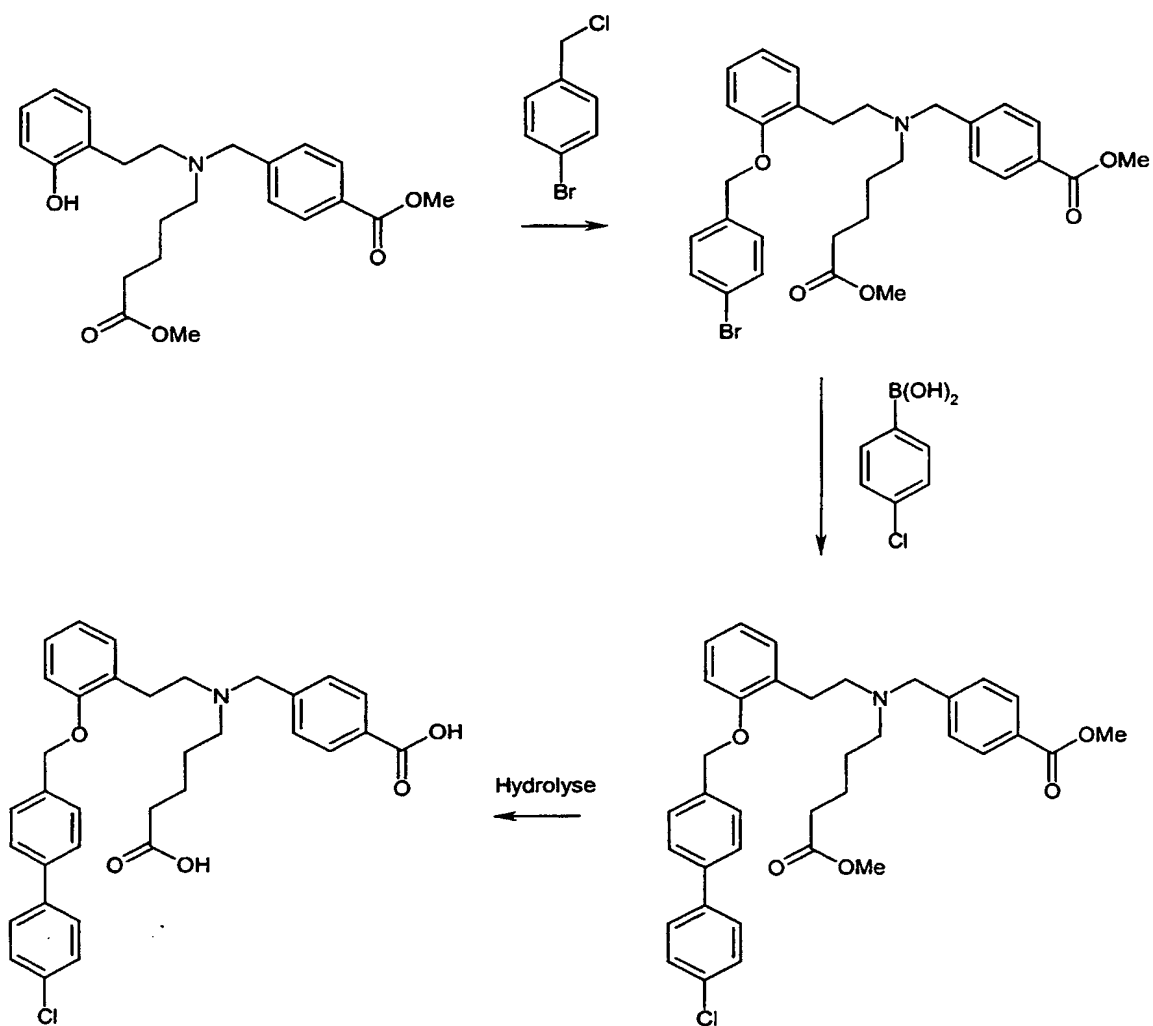
- 5 Steht (IV) beispielsweise für Methyl 4-[[[(5-methoxy-5-oxopentyl)amino]-methyl]benzoat und (V) für 1-[2-(benzyloxy)phenyl]-2-bromo-1-ethanon, so lassen sich Verfahren B bzw. E wie im folgenden Schema gezeigt darstellen:

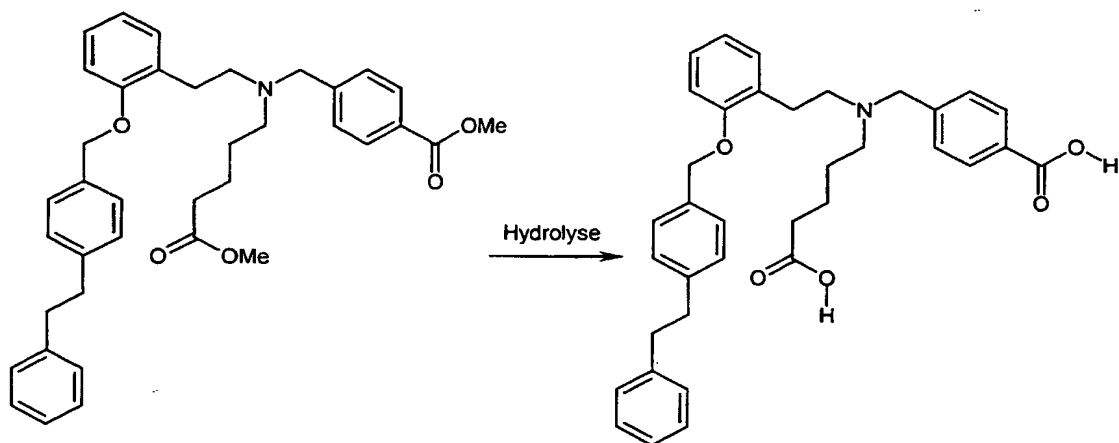
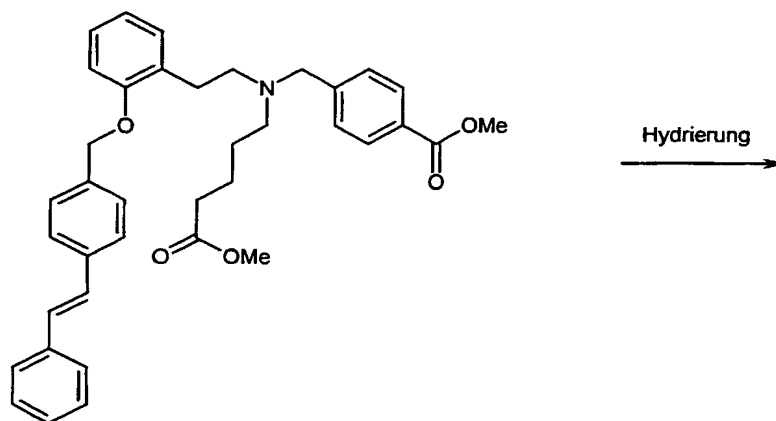
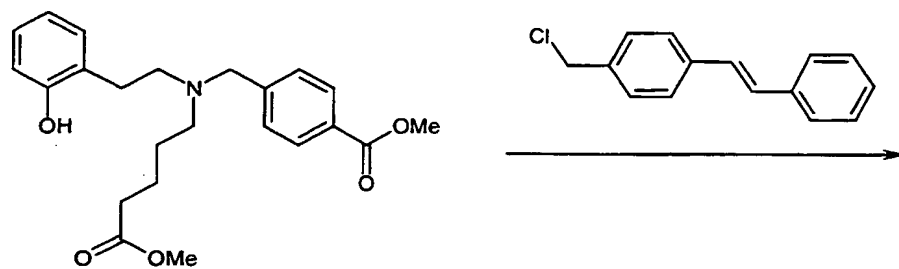
Beispiel für Reaktionssequenz nach Verfahren B/E:

Steht (VI) beispielsweise für Methyl 5-{{2-(benzyloxy)phenethyl}amino}pentanoat und (VII) für Methyl 4-(bromomethyl)benzoat, so lassen sich Verfahren C bzw. E wie im folgenden Schema gezeigt darstellen:

Beispiel für Reaktionssequenz nach Verfahren C/E:

Vorzugsweise ist R = t-Bu

Beispiel für Reaktionssequenz nach Verfahren D/F/E

Beispiel für Reaktionssequenz nach Verfahren D/G/E

Für die erfindungsgemäßen Verfahren bevorzugte Lösungsmittel sind herkömmliche organische Lösungsmittel, welche sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern, oder Wasser. Vorzugsweise können für das erfindungsgemäße Verfahren Ether

wie Diethylether, Butylmethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol oder Petrolether, oder Amide wie Dimethylformamid oder Hexamethylphosphortriamid, oder 1,3-Dimethyl-imidazolidin-2-on, 1,3-Dimethyl-tetrahydropyrimidin-2-on, Acetonitril, Essigsäureethylester oder Dimethylsulfoxid verwendet werden. Es ist selbstverständlich auch möglich, Gemische der vorstehend genannten Lösungsmittel zu verwenden.

Die für die erfindungsgemäßen Verfahren bevorzugten Basen umfassen herkömmlicherweise für basische Reaktionen eingesetzte basische Verbindungen. Vorzugsweise können Alkalimetallhydride wie beispielsweise Natriumhydrid oder Kaliumhydrid, oder Alkalimetallalkoholate wie Natriummethanolat, Natriumethanolat, Kaliummethanolat, Kaliumethanolat oder Kalium-t.-butylat, oder Carbonate wie Natriumcarbonat, Cäsiumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder Amide wie Natriumamid oder Lithiumdiisopropylamid, oder Organolithium-Verbindungen wie Phenyllithium, Butyllithium oder Methylolithium oder Natriumhexamethyldisilazan verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Verfahren A bis C können vorzugsweise in Acetonitril jeweils durch Reaktion der Verbindungen (II) und (III), (IV) und (V) beziehungsweise (VI) und (VII) in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Et_3N , DABCO, K_2CO_3 , KOH, NaOH oder NaH durchgeführt werden. Die Reaktion kann im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+90^\circ\text{C}$, vorzugsweise von 0°C bis $+70^\circ\text{C}$ ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt.

Bei den erfindungsgemäßen Verfahren A bis C wird eine Verbindung der Formel (I) durch nukleophile Substitution einer Abgangsgruppe E in einer der Verbindungen der Formel (III), (V) oder (VII) durch die Aminfunktion einer der Verbindungen der Formel (II), (IV) oder (VI) dargestellt. Als Abgangsgruppen E kommen hierbei bei-

spielsweise in Frage: Halogen, Tosylat, Mesylat, oder eine durch Reagenzien wie Diisopropylazodicarboxylat/ PPh_3 aktivierte Hydroxyfunktion (Mitsunobu-Reaktion). Das erfindungsgemäße Verfahren D kann vorzugsweise in Acetonitril durch Reaktion der Verbindungen (VIII) und (IX) in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Et_3N , DABCO, K_2CO_3 , KOH, NaOH oder NaH durchgeführt werden. Die Reaktion kann im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+90^\circ\text{C}$, vorzugsweise von 0°C bis $+90^\circ\text{C}$ ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt.

Beim erfindungsgemäßen Verfahren D wird eine Verbindung der Formel (I) durch nukleophile Substitution einer Abgangsgruppe E in der Verbindung der Formel (IX) durch die Hydroxy- oder Thiofunktion der Verbindung der Formel (VIII) dargestellt. Als Abgangsgruppen E kommen hierbei beispielsweise in Frage: Halogen, Tosylat, Mesylat, oder eine durch Reagenzien wie Diisopropylazodicarboxylat/ PPh_3 aktivierte Hydroxyfunktion (Mitsunobu-Reaktion).

Beim erfindungsgemäßen Verfahren E wird eine Verbindung der Formel (I), bei der R^1 und R^2 jeweils für eine freie Carboxylfunktion stehen, durch Überführung von Ester- und/oder Nitrilfunktionen der Verbindung (X) in die entsprechenden freien Carboxylfunktionen erhalten. Diese Reaktion kann beispielsweise durch Zugabe wässriger Lösungen starker Säuren wie z.B. HCl oder H_2SO_4 , oder starker Basen wie z.B. NaOH, KOH oder LiOH erfolgen. Die Reaktion kann in einem der vorstehend genannten organischen Lösungsmitteln, in Wasser oder in Gemischen aus organischen Lösungsmitteln oder in Gemischen aus organischen Lösungsmitteln mit Wasser durchgeführt werden. Erfindungsgemäß bevorzugt ist beispielsweise die Durchführung der Reaktion in einem Gemisch aus Wasser und Methanol oder Dioxan. Die Reaktion kann im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+90^\circ\text{C}$, vorzugsweise von 0°C bis $+90^\circ\text{C}$ ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden.

(beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt.

Beim erfindungsgemäßen Verfahren F wird eine Verbindung der Formel (I) durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (XI), welche eine substituierbare Gruppe L enthält, mit einer Verbindung der Gruppe (XII) in Gegenwart einer Palladiumverbindung sowie gegebenenfalls eines Reduktionsmittels und weiterer Zusatzstoffe im basischen Medium dargestellt. Die Reaktion stellt formal eine reduktive Kupplung der Verbindungen der Formeln (XI) und (XII) dar, wie sie z.B. in L.S. Hegedus, *Organometallics in Synthesis*, M. Schlosser, Ed., Wiley & Sons, 1994, beschrieben ist.

Als substituierbare Gruppe L bei den Verbindungen der Formel (XI) kann beispielsweise ein Halogenrest wie Br oder I oder eine herkömmliche Abgangsgruppe wie beispielsweise ein Triflatrest verwendet werden.

Die Verbindungen der Formel (XII) enthalten eine reaktive Gruppe Z, welche aus der Gruppe, bestehend aus $-B(OH)_2$, $-CH\equiv CH$, $-CH=CH_2$ oder $-Sn(nBu)_3$, ausgewählt werden kann.

Als Palladiumverbindung kann eine Palladium(II)-Verbindung wie z.B. $Cl_2Pd(PPh_3)_2$ oder $Pd(OAc)_2$ oder eine Palladium(0)-Verbindung wie z.B. $Pd(PPh_3)_4$ oder $Pd_2(dba)_3$ verwendet werden. Falls erforderlich, können dem Reaktionsgemisch noch zusätzlich ein Reduktionsmittel wie beispielsweise Triphenylphosphin oder andere Zusatzstoffe wie beispielsweise $Cu(I)Br$, NBu_4NCl , $LiCl$ oder Ag_3PO_4 zugesetzt werden (vgl. hierzu T Jeffery, *Tetrahedron lett.* 1985, 26, 2667-2670; T. Jeffery, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1984, 1287-1289; S. Bräse, A. deMejiere in „Metal-catalyzed cross-coupling reactions“, Ed. F. Diederich, P. J. Stang, Wiley-VCH, Weinheim 1998, 99-166).

Die Reaktion wird in Gegenwart einer herkömmlichen Base wie z.B. Na_2CO_3 , $NaOH$ oder Triethylamin durchgeführt. Als Lösungsmittel kommen die vorstehend genann-

ten organischen Lösungsmittel in Frage, wobei Ether wie beispielsweise Dimethoxyethan besonders bevorzugt sind. Die Reaktion kann im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+90^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise von 0°C bis $+90^{\circ}\text{C}$ ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt.

Beim erfindungsgemäßen Verfahren G werden Verbindungen der Formel (I) dadurch erhalten, dass Verbindungen der Formel (XIII), welche eine Abgangsgruppe E enthalten, mit Verbindungen der Formel (VIII) gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren D umgesetzt und die so erhaltenen Verbindungen der Formel (XIV) anschließend hydriert.

Der erste Schritt des Verfahrens G verläuft somit analog zum Verfahren D, wobei anstatt der Verbindungen der Formel (IX) hier Verbindungen der Formel (XIII) mit den Alkoholen oder Thiolen der Formel (XIII) umgesetzt werden. Man erhält so die ungesättigten Verbindungen der Formel (XIV), die durch herkömmliche Hydrierungsverfahren in die Verbindungen der Formel (I) überführt werden können.

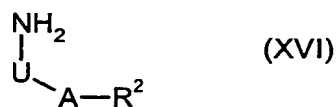
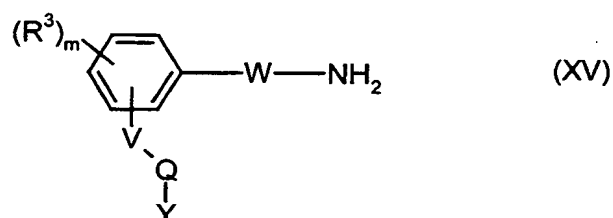
Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Hydrierung der Verbindungen der Formel (XIV) mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie beispielsweise Pd-Kohle oder PtO.

Das Verfahren G kann in einem der vorstehend genannten organischen Lösungsmittel durchgeführt werden. Bevorzugt ist hierbei Essigsäureethylester. Die Reaktion kann im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+90^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise von 0°C bis $+90^{\circ}\text{C}$ ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt.

Die Amine der Formeln II, IV und VI sind neu und ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

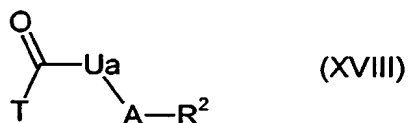
Die neuen Verbindungen der Formel II, IV und VI können in allgemein bekannter Weise nach folgenden Methoden erhalten werden:

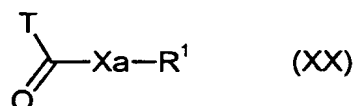
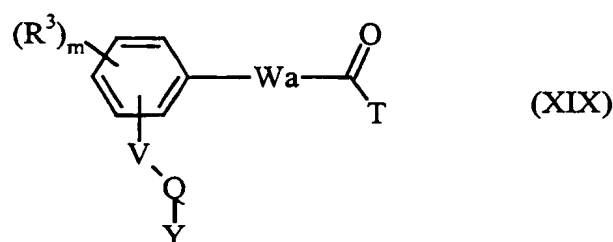
a) durch Umsetzung von Aminen der Formeln (XV), (XVI) und (XVII)



wobei die Reste R^1 , R^2 , R^3 , m , V , Q , U , W , X , Y und A die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben;

mit Carbonylverbindungen der Formeln (XVIII), (XIX), (XX)





wobei

Ua, Wa und Xa die Bedeutung von U, W und X haben, jedoch um eine Kohlenstoffeinheit verkürzt sind, und

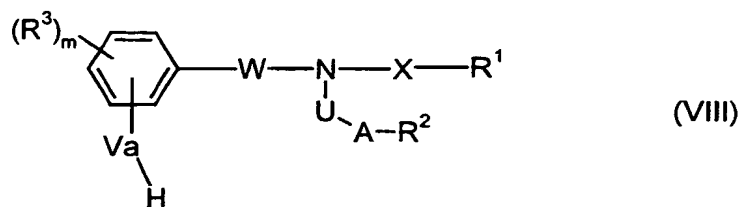
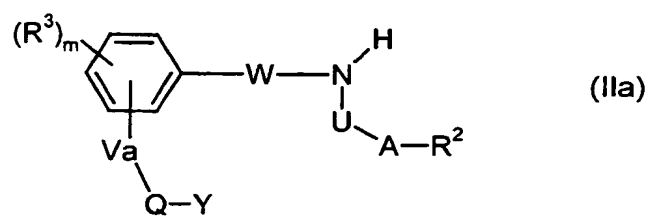
T Wasserstoff oder eine C₁-C₄-Alkylfunktion darstellt, die auch mit Ua oder Xa zu einem Cyclus verbunden sein kann,

und die anderen Reste wie vorstehend definiert sind,

zunächst zu einer Schiffschen Base umgesetzt und diese dann mit gängigen Reduktionsmitteln, wie z.B. NaBH₄, H₂/Pd/C usw. reduziert oder direkt unter den Bedingungen einer reduktiven Alkylierung in Gegenwart eines Reduktionsmittels, wie z.B. H₂/Pd/C, NaCNBH₃, NaH(OAc)₃ umgesetzt (vgl. Patai, Ed., The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond, S. 276-293 und die dort zitierte Literatur);

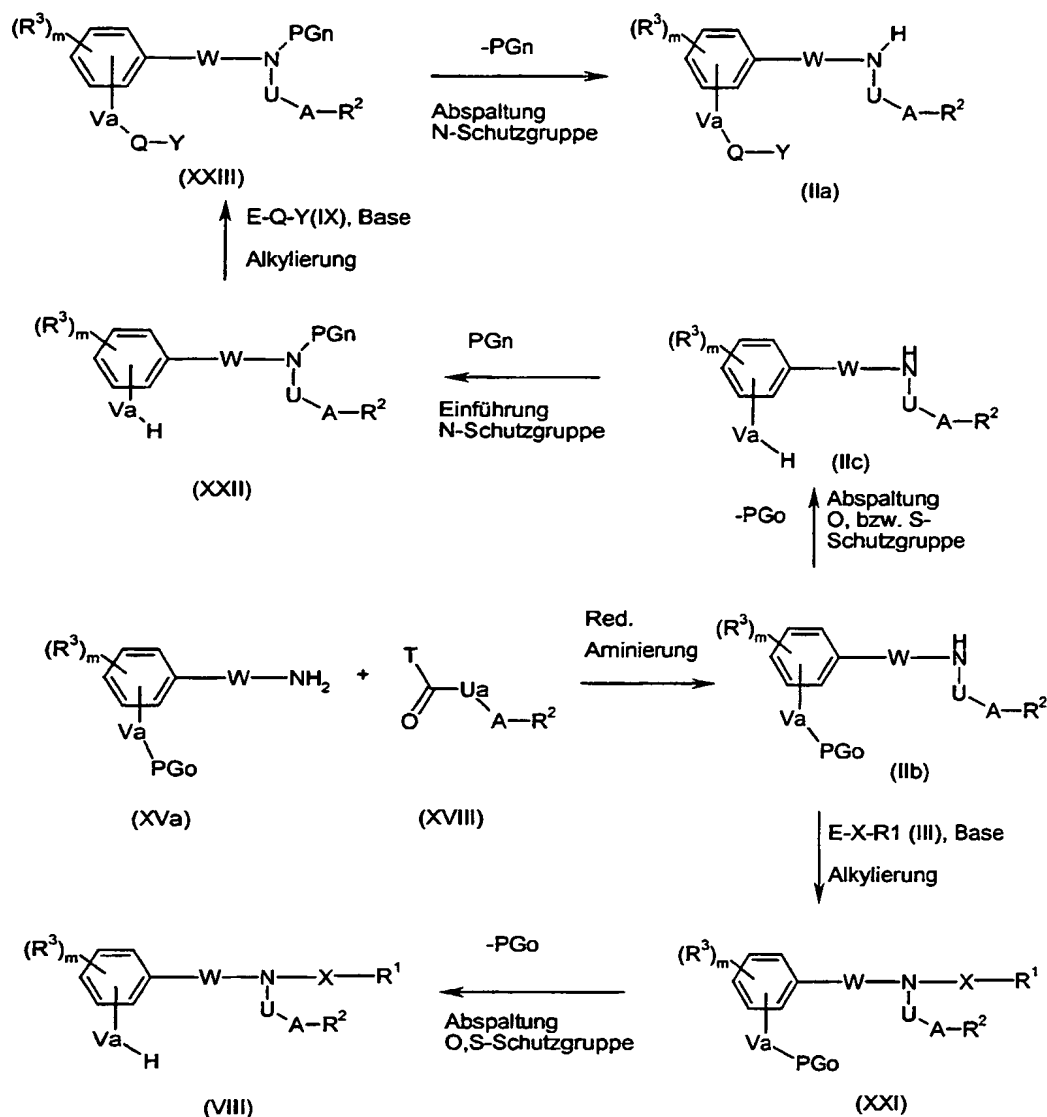
b) durch Umsetzung von Aminen der Formeln (XV), (XVI) und (XVII) mit Verbindungen der Formeln (III), (V), (VII) (vgl. z.B. J. March, Advanced Organic Chemistry, fourth Edition, Wiley, 1992, Seite 411 bzw. die dort zitierte Literatur).

Amine der Formel (IIa) bzw. Verbindungen der Formel (VIII),



wobei Va für O oder S steht,

können in allgemein bekannter Weise nach folgendem Reaktionsschema erhalten werden:



In obigem Schema steht PGo für eine gängige Phenol-, bzw. Thiophenolschutzgruppe, wie z.B. CH_3 , CH_2Ph , $\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$, CH_2OCH_3 , $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{SiMe}_3$, SiMe_3 , PGn für eine Aminschutzgruppe, wie z.B. tBuOCO , T für Wasserstoff oder eine C_1 - C_4 -Alkylfunktion, die auch mit Ua zu einem Cyclus verbunden sein kann, und Ua hat die Bedeutung von U, ist jedoch um eine CH_2 -Gruppe verkürzt. Die anderen Reste sind wie vorstehend definiert.

(IIb) erhält man beispielsweise, indem man zunächst (XVa) mit (XVIII) zu einer Schiffschen Base umsetzt und diese dann mit gängigen Reduktionsmitteln, wie z.B.

NaBH_4 , $\text{H}_2/\text{Pd/C}$ usw. reduziert oder direkt unter den Bedingungen einer reduktiven Alkylierung in Gegenwart eines Reduktionsmittels, wie z.B. $\text{H}_2/\text{Pd/C}$, NaCNBH_3 oder $\text{NaH}(\text{OAc})_3$ umgesetzt. Die Verbindung (IIb) kann durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel (III) in Gegenwart einer Base in eine Verbindung der Formel (XXI) überführt werden (vgl. Verfahren A).

Eine O- bzw. S-Schutzgruppe in (IIb) oder (XXI) kann mit einem geeigneten Reagenz abgespalten werden (vgl. hierzu T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, second edition, New York, 1991). Steht beispielsweise in Formel (IIb) oder (XXI) -Va-PGo für -O-CH₃, so lässt sich die Methylgruppe unter Bildung des Phenols durch Bortribromid in Methylenchlorid bei -70 bis 20°C, durch Trimethylsilyliodid in Chloroform bei 25-50°C oder durch Natriumethylthiolat in DMF bei 150°C abspalten.

Eine Verbindung der Formel (XXIII) lässt sich aus der so erhaltenen Verbindung der Formel (IIc) durch Schützen der Aminofunktion (vgl. hierzu T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, second edition, New York, 1991) und anschließende Umsetzung der so erhaltenen amingeschützten Verbindung der Formel (XXII) mit einer Verbindung der Formel (IX) erhalten (vgl. Verfahren D).

Eine N-Schutzgruppe wie in (XXII) kann nach gängigen Methoden eingeführt und wieder entfernt werden (vgl. hierzu T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, second edition, New York, 1991). Steht in Formel (XXII) PGn beispielsweise für tBuOCO, so lässt sich die Schutzgruppe durch Reaktion des Amins mit Pyrrkohlen säure-tert. butylester in polaren oder unpolaren Lösungsmitteln bei 0°C bis 25 °C einführen. Die Abspaltung der Schutzgruppe zu (IIa) kann mit zahlreichen Säuren, wie z.B. HCl, H_2SO_4 oder CF_3COOH bei 0° bis 25 °C durchgeführt werden (vgl. oben zitierte Literatur).

Substanzen der Formeln (III) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können nach literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Chem. Soc. 1958, 3065).

Substanzen der Formeln (V) sind literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Med. Chem. 1989, 32, 1757; Indian J. Chem. Sect. B 1985, 24, 1015; Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 1973, 92, 1281; Tetrahedron Lett. 1986, 37, 4327).

Substanzen der Formel (VII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Org. Chem. 1959, 24, 1952; Collect Czech. Chem. Commun 1974, 39, 3527; Helv. Chim. Acta 1975, 58, 682; Liebigs Ann. Chem. 1981, 623).

Substanzen der Formel (IX) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. prakt. Chem. 1960, 341; Farmaco Ed. Sci. 1956, 378; Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 1984, 19, 205; Bull. Soc. Chim. Fr. 1951, 97. Liebigs Ann. Chem. 1954, 586, 52; EP-A-0 334 137). Insbesondere können 4-Chlormethylbiphenylverbindungen, die einen weiteren Substituenten in 4'-Position tragen, durch Kupplung von 4-(B(OH)₂-Ph-CHO mit den entsprechenden in 4-Position substituierten Bromphenylverbindungen in Gegenwart von Palladium-Katalysatoren wie beispielsweise Pd(PPh₃)₄ oder PdCl₂(PPh₃)₂ und Natriumcarbonat zu den entsprechenden Biphenylverbindungen und anschließende Reduktion zum Alkohol mit NaBH₄ und Überführung in das entsprechende Chlorid mit z.B. SOCl₂ hergestellt werden.

Steht in den Formeln (III), (V), (VII) und (IX) E für Halogen, können die Verbindungen auch nach allgemein bekannten Verfahren, z.B. durch Umsetzung eines Alkohols mit einem Chlorierungsreagenz, wie z.B. Thionylchlorid oder Sulfurylchlorid hergestellt werden (vgl. z.B. J. March, Advanced Organic Chemistry, fourth Edition, Wiley, 1992, Seite 1274 bzw. die dort zitierte Literatur).

Amine der Formel (XV) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. Tetrahedron 1997, 53, 2075; J. Med. Chem. 1984, 27, 1321; WO97/29079; J. Org. Chem. 1982, 47, 5396). Beispielsweise können diese Verbindungen aus den entsprechenden Halogenidverbindungen und insbesondere Chloridverbindungen, bei denen anstatt der Reste $W-NH_2$ der Verbindungen der Formel (XV) eine Gruppe $W'-Hal$ steht, wobei W' einen um ein C-Atom verkürzten Rest W darstellt, durch Substitution des Halogenidrestes durch eine Cyanogruppe unter Erhalt der entsprechenden Nitrilverbindungen und Reduktion der Nitrilgruppe oder durch Umsetzung entsprechender Aldehydverbindungen, bei denen anstatt der Reste $W-NH_2$ der Verbindungen der Formel (XV) eine Gruppe $W'-CHO$ steht, wobei W' einen um ein C-Atom verkürzten Rest W darstellt, mit Nitromethan und anschließender Reduktion erhalten werden.

Amine der Formel (XVI) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 6801; Chem. Lett. 1984, 1733; J. Med. Chem. 1998, 41, 5219; DE-2059922).

Amine der Formel (XVII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Org. Chem. 1968, 33, 1581; Bull. Chem. Soc. Jpn. 1973, 46, 968; J. Am. Chem. Soc. 1958, 80, 1510; J. Org. Chem. 1961, 26, 2507; Synth. Commun. 1989, 19, 1787).

Amine der Formeln (XV), (XVI) und (XVII) können auch nach allgemein bekannten Verfahren, z.B. durch die Reduktion eines entsprechenden Nitrils, die Umsetzung eines entsprechenden Halogenids mit Phtalimid und nachfolgender Umsetzung mit Hydrazin oder die Umlagerung von Acylaziden in Gegenwart von Wasser hergestellt werden (vgl. z.B. J. March, Advanced Organic Chemistry, fourth Edition, Wiley, 1992, Seite 1276 bzw. die dort zitierte Literatur).

Carbonylverbindungen der Formel (XVIII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Med. Chem. 1989, 32, 1277; Chem. Ber. 1938, 71, 335; Bull. Soc. Chim. Fr. 1996, 123, 679).

Carbonylverbindungen der Formel (XIX) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden, (vgl. z.B. WO96/11902; DE-2209128; Synthesis 1995, 1135; Bull. Chem. Soc. Jpn. 1985, 58, 2192).

Carbonylverbindungen der Formel (XX) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. Synthesis 1983, 942; J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 8158).

Carbonylverbindungen der Formeln (XVIII), (XIX) und (XX) können auch nach allgemein bekannten Verfahren, z.B. durch Oxidation von Alkoholen, die Reduktion von Säurechloriden, oder die Reduktion von Nitrilen hergestellt werden (vgl. z.B. J. March, Advanced Organic Chemistry, fourth Edition, Wiley, 1992, Seite 1270 bzw. die dort zitierte Literatur).

Verbindungen der Formel (XII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. für aromatische Boronsäuren: J.Chem.Soc.C 1966, 566. J.Org.Chem., 38, 1973, 4016; oder für Tributylzinnverbindungen: Tetrahedron Lett. 31, 1990, 1347).

Verbindungen der Formel (XIII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 17, 1994, 1919).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), führen zu einer Gefäßrelaxation, Thrombozytenaggregationshemmung und zu einer Blutdrucksenkung sowie zu einer Steigerung des koronaren Blutflusses. Diese Wirkungen sind über eine direkte Stimulation der löslichen Guanylatcyclase und einem intrazellulären cGMP-Anstieg vermittelt.

Sie können daher in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks und der Herzinsuffizienz, stabiler und instabiler Angina pectoris, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorisch und ischämische Attacken, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen wie nach Thrombolysetherapien, percutan transluminalen Angioplastien (PTA), percutan transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Bypass sowie zur Behandlung von Arteriosklerose, fibrotischen Erkrankungen wie Leberfibrose oder Lungenfibrose, asthmatischen Erkrankungen und Krankheiten des Urogenitalsystems wie beispielsweise Prostatahypertrophie, erektile Dysfunktion, weibliche sexuelle Dysfunktion und Inkontinenz sowie zur Behandlung von Glaucoma eingesetzt werden.

Die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), stellen auch Wirkstoffe zur Bekämpfung von Krankheiten im Zentralnervensystem dar, die durch Störungen des NO/cGMP-Systems gekennzeichnet sind. Insbesondere sind sie geeignet zur Beseitigung kognitiver Defizite, zur Verbesserung von Lern- und Gedächtnisleistungen und zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit. Sie eignen sich auch zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungs- und Depressionszuständen, zentralnervös bedingten Sexualdysfunktionen und

Schlafstörungen, sowie zur Regulierung krankhafter Störungen der Nahrungs-, Genuss- und Suchtmittelaufnahme.

Weiterhin eignen sich die Wirkstoffe auch zur Regulation der cerebralen Durchblutung und stellen somit wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung von Migräne dar.

Auch eignen sie sich zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarkteschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel-Hirn-Traumas. Ebenso können die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), zur Bekämpfung von Schmerzzuständen eingesetzt werden.

Zudem besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen antiinflammatorische Wirkung und können daher als entzündungshemmende Mittel eingesetzt werden.

Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

Kaninchen werden durch intravenöse Injektion von Thiopental-Natrium narkotisiert bzw. getötet (ca. 50 mg/kg,) und entblutet. Die Arteria Saphena wird entnommen und in 3 mm breite Ringe geteilt. Die Ringe werden einzeln auf je einem triangelförmigen, am Ende offenen Häkchenpaar aus 0,3 mm starkem Spezialdraht (Remanium®) montiert. Jeder Ring wird unter Vorspannung in 5 ml Organbäder mit 37°C warmer, carbogenbegaster Krebs-Henseleit-Lösung folgender Zusammensetzung (mM) gebracht: NaCl: 119; KCl: 4,8; $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$: 1; $\text{MgSO}_4 \times 7 \text{H}_2\text{O}$: 1,4; KH_2PO_4 : 1,2; NaHCO_3 : 25; Glucose: 10; Rinderserumalbumin: 0,001%. Die Kontraktionskraft wird mit Statham UC2-Zellen erfasst, verstärkt und über A/D-Wandler (DAS-1802 HC, Keithley Instruments München) digitalisiert, sowie parallel auf Linienschreibern registriert. Kontraktionen werden durch Zugabe von Phenylephrin induziert.

Nach mehreren (allgemein 4) Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz in jedem weiteren Durchgang in steigender Dosierung zugesetzt und die Höhe der unter

dem Einfluss der Testsubstanz erzielten Kontraktion mit der Höhe der im letzten Vordurchgang erreichten Kontraktion verglichen. Daraus wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die in der Vorkontrolle erreichte Kontraktion auf 50% zu reduzieren (IC_{50}). Das Standardapplikationsvolumen beträgt 5 μ l. Der DMSO-Anteil in der Badlösung entspricht 0,1%.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 gezeigt:

Tabelle 1: Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

Beispiel	IC_{50} (nM)
8	0,4
28	2,8
30	17
32	6,5
33	0,5
37	830
56	73
70	0,2
72	29
76	29
86	0,4
87	0,5
88	0,4
98	3,4
102	0,2
103	3,9
186	0,90

Stimulation der rekombinanten löslichen Guanylatcyclase (sGC) in vitro

Die Untersuchungen zur Stimulation der rekombinanten löslichen Guanylatcyclase (sGC) und die erfindungsgemäßen Verbindungen mit und ohne Natriumnitroprussid sowie mit und ohne den Häm-abhängigen sGC-Inhibitor 1*H*-1,2,4-Oxadiazol-(4,3a)-chinoxalin-1-on (ODQ) wurden nach der in folgender Literaturstelle im Detail beschriebenen Methode durchgeführt: M. Hoenicka, E.M. Becker, H. Apeler, T. Sirichoke, H. Schroeder, R. Gerzer und J.-P. Stasch: Purified soluble guanylyl cyclase expressed in a baculovirus/Sf9 system: stimulation by YC-1, nitric oxide, and carbon oxide. J. Mol. Med. 77 (1999): 14-23.

Die Häm-freie Guanylatcyclase wurde durch Zugabe von Tween 20 zum Probenpuffer (0,5% in der Endkonzentration) erhalten.

Die Aktivierung der sGC durch eine Prüfsubstanz wird als n-fache Stimulation der Basalaktivität angegeben.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 gezeigt:

Tabelle 2: Stimulation der rekombinanten löslichen Guanylatcyclase (sGC) in vitro

Bsp. 87 Konzentration (μ M)	Stimulation (n-fach)				
	Häm-haltige sGC			Häm-freie sGC	
	Basal	+ SNP (0.1 μ M)	+ ODQ (10 μ M)	Basal	+ ODQ (10 μ M)
0	1	15	1	1	1
0.1	15	41	132	353	361
1.0	18	47	115	491	457
10	24	60	181	529	477

Aus Tabelle 2 ist ersichtlich, dass eine Stimulation sowohl des Häm-haltigen als auch des Häm-freien Enzyms erreicht wird. Weiterhin zeigt eine Kombination aus sGC-Stimulator und Natriumnitroprussid (SNP), einem NO-Donor, keine synergistischen Effekt, d.h. die Wirkung von SNP wird nicht potenziert, wie dies bei über einem Häm-abhängigen Mechanismus wirkenden sGC-Stimulatoren zu erwarten wäre. Darüber hinaus wird die Wirkung des erfindungsgemäßen sGC-Stimulators durch den Häm-abhängigen Inhibitor der löslichen Guanylatcyclase ODQ nicht blockiert. Die Ergebnisse aus Tabelle 2 belegen somit den neuen Wirkmechanismus der erfindungsgemäßen Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase.

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), enthält sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Die Wirkstoff können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere den Verbindungen der allgemeinen Formel (I), auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der

gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis 30mg/kg Körpergewicht.

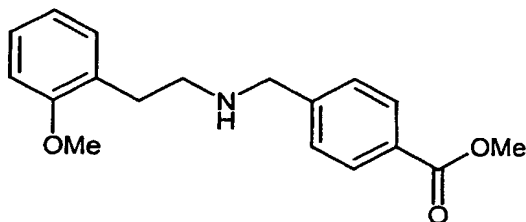
Die vorliegende Erfindung wird nachstehend anhand von nicht einschränkenden bevorzugten Beispielen näher dargestellt. Soweit nicht anderweitig angegeben, beziehen sich alle Mengenangaben auf Gewichtsprozent.

Beispiele**Abkürzungen:**

RT: Raumtemperatur
EE: Essigsäureethylester
BABA: n-Butylacetat/n-Butanol/Eisessig/Phosphatpuffer pH 6
(50:9:25.15; org. Phase)

Laufmittel für die Dünnschichtchromatographie:

T1 E1: Toluol - Essigsäureethylester (1:1)
T1 EtOH1: Toluol – Methanol (1:1)
C1 E1: Cyclohexan – Essigsäureethylester (1:1)
C1 E2: Cyclohexan – Essigsäureethylester (1:2)

Ausgangsverbindungen**Beispiele I-IV) Verbindungen der Formel VIII:****1.1. Methyl 4-[[(2-methoxyphenethyl)amino]methyl]benzoat**

Eine Lösung von 9.23g (56.16 mmol) 2-Methoxyphenethylamin und 9.219 g (56.16 mmol) 4-Formylbenzoesäuremethylester in 35 ml Ethanol wird zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert,

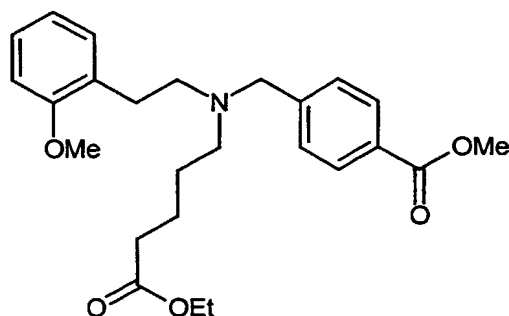
wobei 17.5 g des Imins erhalten werden, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird.

17.5g (58.85 mmol) des Imins werden in 200 ml Methanol gelöst und portionsweise mit 4.45 g (117.7 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Nach zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch auf Wasser geschüttet, mit Ethylacetat extrahiert, die organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum verbleibt das Produkt als Öl.

Ausbeute: 16.04g (91 % der Theorie).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 2.70 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.90 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.90 (s, 2H).

I.2. Methyl 4-[[[(5-ethoxy-5-oxopentyl)(2-methoxyphenethyl)amino]methyl]benzoat

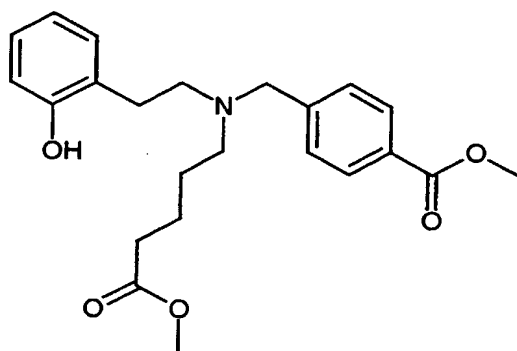


15.0 g (50.0 mmol) Methyl 4-[[[(2-methoxyphenethyl)amino]methyl]benzoat aus Bsp. I.1., 11.52 g (55.0 mmol) 5-Bromvaleriansäureethylester, und 6.37 g (106.0 mmol) Natriumcarbonat werden in 30 ml Acetonitril gelöst und 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum zum größten Teil abdestilliert und der Rückstand mit Wasser versetzt. Man extrahiert mehrfach mit Essigester, wäscht die organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung und entfernt nach Trocknen über Magnesiumsulfat das Lösungsmittel im Vakuum. Das Rohprodukt wird durch Blitzchromatographie an Kieselgel (0.04-0.063 nm) mit Cyclohexan/Essigester 4/1 als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 17.77 g (80.4% der Theorie)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): $\delta =$ 1.13 (t, 3H), 1.45 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.05 (q, 2H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.0-7.2 (m, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.86 (d, 2H).

I. Methyl-4-[[(2-hydroxyphenethyl) (5-methoxy-5-oxopentyl) amino] methyl] benzoat



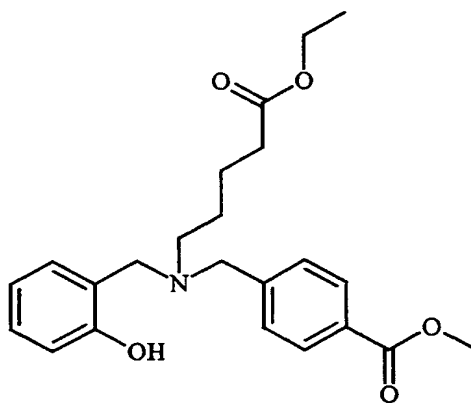
Eine Lösung aus 3.00 g (7.02 mmol) Methyl 4-[[(5-ethoxy-5-oxopentyl) (2-methoxyphenethyl) amino] methyl] benzoat aus Bsp. I.2 in 60 ml Methylenchlorid wird auf 0°C gekühlt und 23.16 ml (23.16 mmol) einer 1N Bortribromid-Lösung in Methylenchlorid zugetropft. Es wird eine Stunde bei 0°C nachgerührt. Nach Zusatz von 30 ml trockenem Methanol wird der Ansatz 1 Stunde auf 60 °C erhitzt. Nach Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in einer Mischung aus 57 ml Ethylacetat und 3 ml Methanol aufgenommen und mit zehn prozentiger Natriumcarbonatlösung alkalisch gestellt. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat/Methanol 9/1 mehrfach extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt durch Blitzchromatographie an Kieselgel (0.04-0.063 nm) mit Cyclohexan / Essigester 2/1 als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 1.89 g (64.2 % der Theorie)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 1.46 (m, 4H), 2.23 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.70 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 9.50 (s, 1H).

Auf gleiche Weise wurden erhalten:

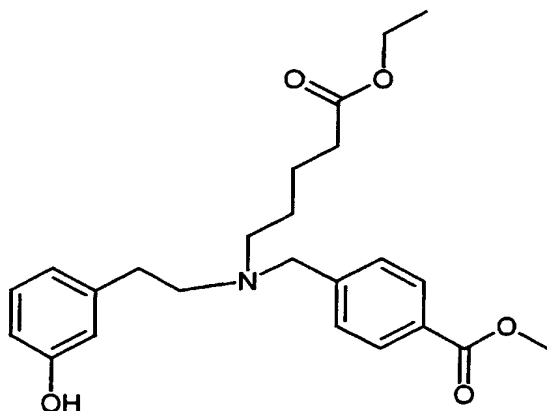
II. Methyl 4-[[(5-ethoxy-5-oxopentyl) (2-hydroxybenzyl) amino] methyl] benzoat



Diese Verbindung kann ausgehend von 2-Methoxybenzylamin statt 2-Methoxyphenethylamin analog zu Beispiel I erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 1.15 (t, 3H), 1.50 (m, 4H), 2.15 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 3.65 (s, 4H), 3.85 (s, 3H), 4.01 (q, 2H), 6.75 (t, 2H), 7.0-7.2 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.94 (d, 2H), 10.0 (br. s, 1H)

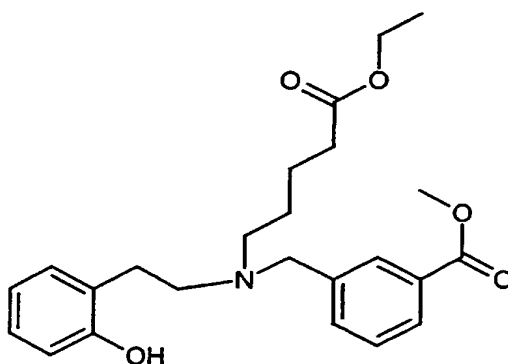
III. Methyl 4-{[(5-ethoxy-5-oxopentyl)(3-hydroxyphenethyl)amino]methyl}benzoat



Diese Verbindung kann ausgehend von 3-Methoxyphenethylamin statt 2-Methoxyphenethylamin analog zu Beispiel I erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 1.46 (m, 4H), 2.23 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.70 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 9.50 (s, 1H).

IV. Methyl 3-{[(5-ethoxy-5-oxopentyl)(2-hydroxyphenethyl)amino]methyl}benzoat

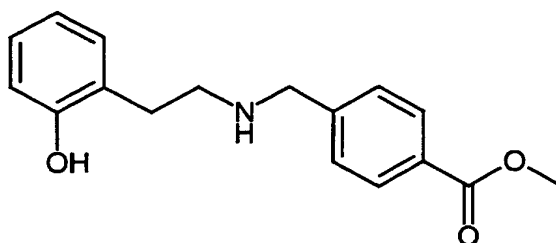


Diese Verbindung kann ausgehend von 3-Formylbenzoesäuremethylester statt 4-Formylbenzoesäuremethylester analog zu Beispiel I erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 1.48 (m, 4H), 2.21(t, 2H), 2.47 (t, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.70 (m, 2H), 7.0- 7.7 (d, 8H), 9.50 (s, 1H).

Beispiel V - VIII) Verbindungen der Formel II:

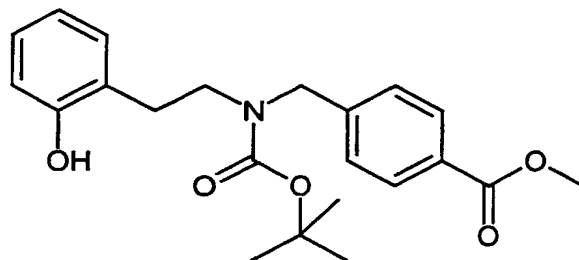
V.1. Methyl 4-[[2-hydroxyphenethyl)amino]methyl]benzoat



Zu 16.03 g (53.561 mmol) Methyl 4-[[2-methoxyphenethyl)amino]methyl]benzoat aus Bsp. I.1 in 100 ml Methylenchlorid werden bei 0°C 176.8 ml (176.8 mmol) einer 1N Bortribromid-Lösung in Methylenchlorid getropft. Nach einer Stunde Rühren bei 0°C werden 150 ml Methanol zugesetzt und die Lösung 4 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand in einem Gemisch von 190 ml Essigester und 10 ml Methanol aufgenommen. Man stellt mit 10 prozentiger Natriumcarbonat Lösung basisch und extrahiert mit Ethylacetat/Methanol 9/1. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel ((0.04-0.063 nm) mit Methylenchlorid/Methanol 100/2 als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 6.80 g (42.9 % der Theorie.)

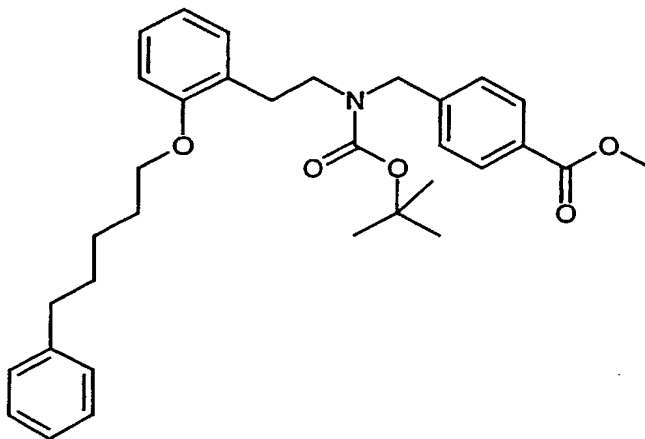
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 2.73 (s, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.7 (m, 2H), 7.0 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.92 (d, 2H).

V.2. Methyl 4-[[[(tert-butoxycarbonyl)(2-hydroxyphenethyl)amino]methyl]benzoat

6.80 g (23.82 mmol) Methyl 4-[[[(2-methoxyphenethyl)amino]methyl]benzoat aus Bsp. V.1. werden in 25 ml Methylenchlorid vorgelegt, und eine Lösung von 5.46 g (25.02 mmol) Pyrrokohlensäureester-tert.-butylester in 25 ml Methylenchlorid wird bei 0°C zugetropft. Nach 18 Stunden Rühren bei 22 °C wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

Ausbeute: 9.56 g (99 % der Theorie)

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ= 1.32 (s, 9H), 2.70 (t, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 6.6-6.8 (m, 2H), 7.0 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.92 (d, 2H).

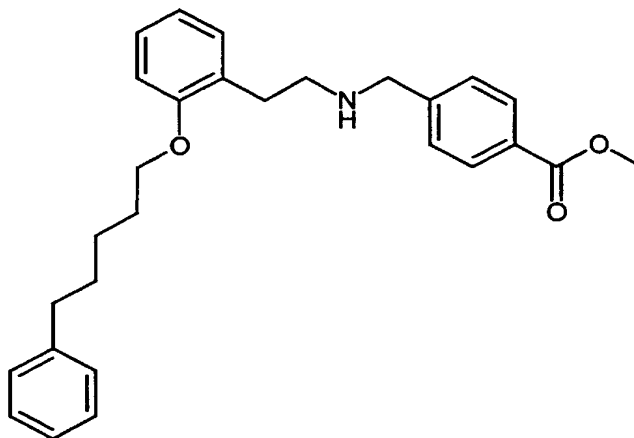
V.3. Methyl-4-[[[(tert-butoxycarbonyl){2-[5-phenylpentyl]oxy]phenethyl}amino]-methyl]benzoat

1.78 g (4.63 mmol) Methyl 4-[[[(tert-butoxycarbonyl)(2-hydroxyphenethyl)amino]-methyl]benzoat aus Bsp. V.2, 1.05 g (4.63 mmol) 5-Phenyl-1-brompentan und 0.77 g (5.55 mmol) Kaliumcarbonat werden in 15 ml Acetonitril 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben, mit Ethylacetat extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Man erhält einen Feststoff, der ohne Reinigung weiter umgesetzt wird.

Ausbeute: 2.42 g (88.8 % der Theorie.)

^1H -NMR (200 MHz, d^6 -DMSO): δ = 1.32 (s, 9H), 1.55 (m, 4H), 1.65 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.1-7.3 (m, 9H), 7.94 (d, 2H)

V. Methyl 4-[[[2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenethyl]amino)methyl]benzoat



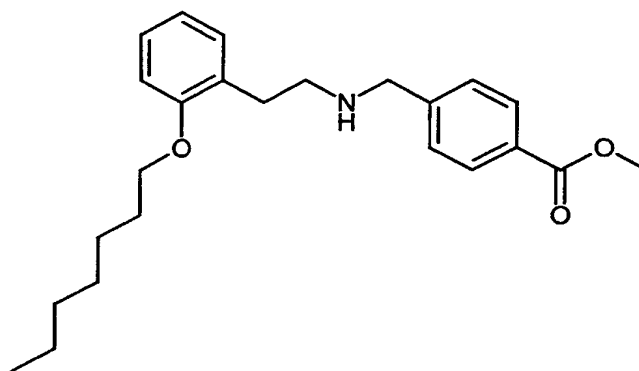
2.42 g (4.54 mmol) Methyl 4-[[[(tert-butoxycarbonyl){2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenethyl}amino)methyl]benzoat aus Bsp. V.3 werden in ein Gemisch aus 4 ml Trifluoressigsäure und 12 ml Methylenchlorid eingetragen und 18 Stunden bei 22 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer vollständig abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen und das Produkt mit Ethylacetat mehrfach extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit 2N Natronlauge gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt.

Ausbeute: 8.25 g (77 % der Theorie.)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 1.40 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 2.55 (t, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.1-7.3 (m, 7H), 7.45 (d, 2H), 7.90 (d, 2H)

Auf gleiche Weise wurden erhalten:

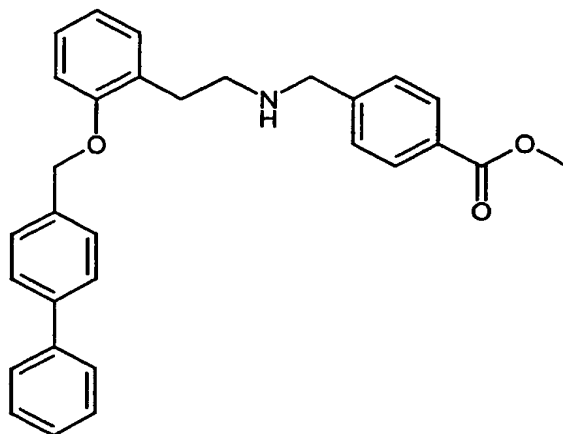
VI. Methyl 4-({[2-(heptyloxy)phenethyl]amino}methyl)benzoat



Diese Verbindung kann ausgehend von Heptylbromid statt 5-Phenyl-1-brompentan analog zu Beispiel V erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 0.85 (t, 3H), 1.2-1.4 (m, 8H), 1.65 (m, 2H), 2.70 (s, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.91 (t, 2H), 6.7-6.9 (m, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.90 (d, 2H).

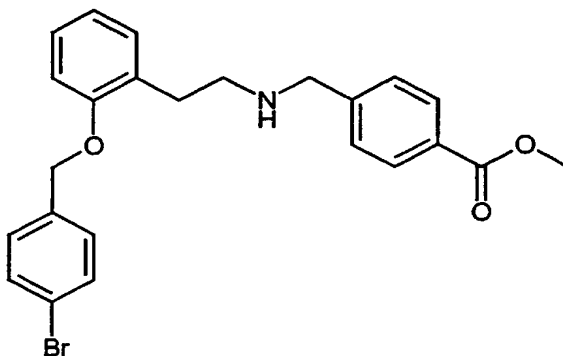
VII. Methyl 4-({[2-([1,1'-biphenyl]-4-ylmethoxy)phenethyl]amino}methyl)benzoat



Diese Verbindung kann ausgehend von 4-Phenylbenzylbromid statt 5-Phenyl-1-brompentan analog zu Beispiel V erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 2.75 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.7-7.6 (m, 15 H), 7.85 (d, 2H)

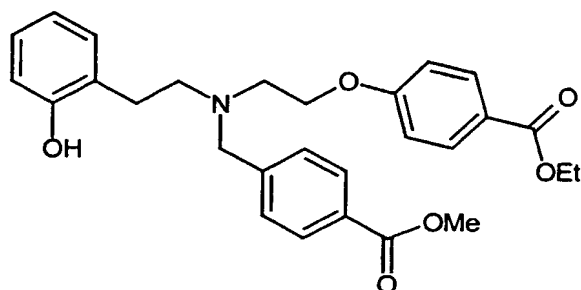
VIII. Methyl 4-({[2-([4-bromobenzyl]oxy)phenethyl]amino}methyl)benzoat



Diese Verbindung kann ausgehend von 4-Brombenzylbromid statt 5-Phenyl-1-brompentan analog zu Beispiel V erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 2.75 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.7-7.6 (m, 10 H), 7.85 (d, 2H)

IX. Methyl 4-{{[2-[4-(ethoxycarbonyl)phenoxy]ethyl}(2-hydroxyphenethyl)amino]-methyl benzoat

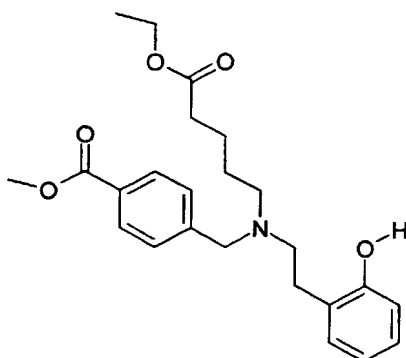


250 mg (0.88 mmol) Methyl-4-{{(2-hydroxyphenethyl)amino}methyl}benzoat aus Beispiel V.1., 311 mg (1.14 mmol) 4-(2-Bromoethoxy)benzoesäureethylester (Eastman Kodak CO, US-279082), und 250 mg (2.37 mmol) Natriumcarbonat werden in 3 ml Acetonitril gelöst und 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand wird an Kieselgel (0.04-0.063 nm) mit Cyclohexan/Essigester 9/1 als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 274 mg (65.5% der Theorie)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ= 1.13 (t, 3H), 2.80-3.05 (m, 6H), 3.80-4.35 (m, 9H), 6.70-8.00 (m, 12H), 11.40 (bs, 1H).

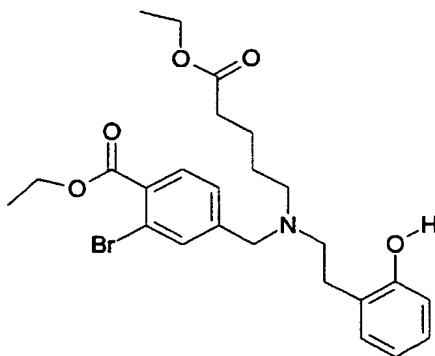
X: Methyl-4-({(5-ethoxy-5-oxopentyl)[2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]amino}methyl)-benzoat



Diese Verbindung wurde analog zu Bsp. IX hergestellt mit der Ausnahme, dass Bromvaleriansäureethylester statt 4-(2-Bromoethoxy)benzoesäureethylester als Alkylierungsmittel verwendet wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.20 (t, 3H), 1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.40 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 12.1 (bs, 1H)

XI: Methyl-2-brom-4-((5-ethoxy-5-oxopentyl)[2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]amino) methyl)benzoat

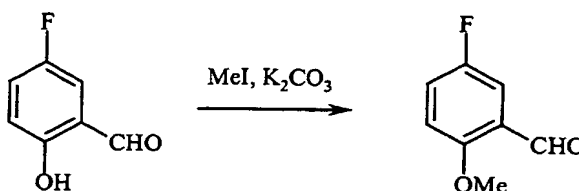


Diese Verbindung wurde analog zu Bsp. IX hergestellt mit der Ausnahme, dass Bromvaleriansäureethylester statt 4-(2-Bromoethoxy)benzoesäureethylester als Alkylierungsmittel verwendet und mit Methyl-2-brom-4-[(2-hydroxyphenyl)-ethyl]amino}methyl)benzoat (erhalten aus 2-Methoxyphenethylamin und 3-Brom-4-formylbenzoesäureethylester analog Bsp. V.1 [3-Brom-4-formylbenzoesäureethylester ist aus 2-Bromoterephthalsäurediethylester über Reduktion mit 1 eq. Lithiumaluminiumchlorid und Oxidierung des erhaltenen Alkohols mit Mangandioxid darstellbar] umgesetzt wurde.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 1.20 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 4.40 (q, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 11.70 (bs, 1H).

XII: Methyl-4-((5-methoxy-5-oxopentyl)[2-(5-fluor-2-hydroxyphenyl)ethyl]amino) methyl)benzoat

XII.1. 5-Fluor-2-methoxybenzaldehyd

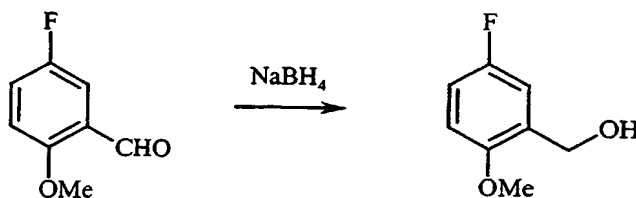


20,0 g (0,143 mol) 5-Fluor-2-hydroxybenzaldehyd werden in 250 ml Acetonitril gelöst. 81,04 g (0,57 mol) Iodmethan und 39,5 g (0,285 mol) Kaliumcarbonat werden zugegeben, und die Suspension wird 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Suspension wird filtriert und die Mutterlauge mit Essigsäureethylester verdünnt, zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 20,0 g (90,9% d.Th.)

¹H-NMR: (200 MHz, CDCl₃): 3.90 (s, 3H), 6.90 (dd, J = 10 Hz, J = 5 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.50 (dd, J = 10 Hz, J = 4 Hz, 1H), 10.40 (d, J = 4 Hz, 1H)

XII.2. (5-Fluor-2-methoxyphenyl)methanol



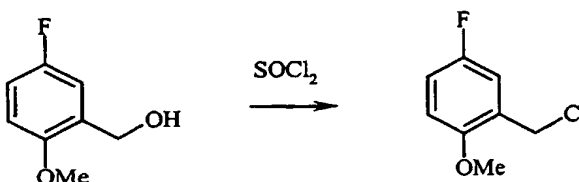
20,0 g (0,13 mol) 5-Fluor-2-methoxybenzaldehyd werden in 205 ml Methanol gelöst. Unter Argon werden 2,45 g (0,549 mol) Natriumborhydrid in kleinen Portionen zugegeben. Die Lösung wird 4 Stunden bei RT gerührt. Die Lösung wird eingeeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und 30 min. gerührt. Die wässrige Phase

wird mit Essigester extrahiert und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 19,0 g (93,8% d.Th.)

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): 3.80 (s, 3H), 4.60 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 6.80 (dd, $J = 14$ Hz, $J = 6$ Hz, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.05 (dd, $J = 6$ Hz, $J = 4$ Hz, 1H)

XII.3. 2-(Chlormethyl)-4-fluor-1-methoxybenzol

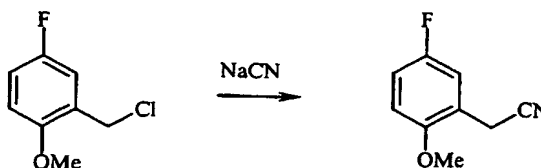


19,0 g (0,12 mol) (5-Fluor-2-methoxyphenyl)methanol werden in 105 ml Dichlormethan gelöst. Ein Tropfen DMF wird zugegeben, und anschliessend werden 26,6 ml (0,37 mol) Thionylchlorid langsam zugegeben. Die Lösung wird 2 Stunden bei RT gerührt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen, unter Kühlung mit Wasser versetzt, anschliessend mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 18,0 g (84,5% d.Th.)

$^1\text{H-NMR}$: (200 MHz, CDCl_3): 3.85 (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 6.80 (dd, $J = 14$ Hz, $J = 6$ Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.10 (dd, $J = 6$ Hz, $J = 4$ Hz, 1H)

XII.4. (5-Fluor-2-methoxyphenyl)acetonitril

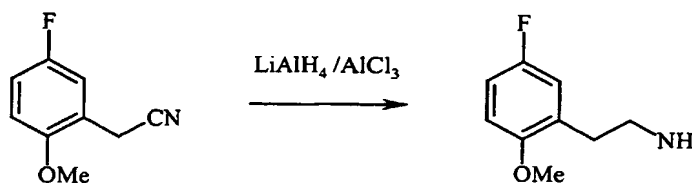


18,0 g (0,103 mol) 2-(Chloromethyl)-4-fluor-1-methoxybenzol werden in DMF:Wasser (5:1) gelöst, und 30,3 g (0,62 mol) Natriumcyanid und eine Spatelspitze Kaliumiodid werden zugegeben. Die Lösung wird über Nacht bei 120°C gerührt. Anschliessend wird die Lösung auf RT abkühlen gelassen, Wasser wird zugegeben und die Lösung mit Essigsäureethylester extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und in Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird über Silicagel mit Cyclohexan:Essigester (7:3) als Laufmittel chromatographiert.

Ausbeute: 14,5 g (85,2% d.Th.)

¹H-NMR: (200 MHz, CDCl₃): 3.70 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.80 (dd, J = 14 Hz, J = 6 Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 6 Hz, J = 4 Hz, 1H)

XII.5. 2-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)ethylamin

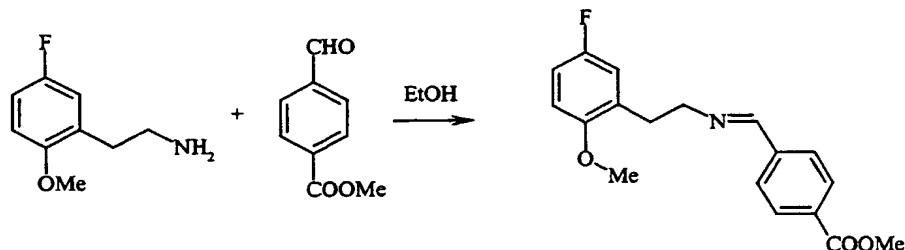


17,6 g (132 mmol) Aluminiumtrichlorid werden in THF unter Argon gelöst und auf 0°C abgekühlt. 87 ml Lithiumaluminiumhydridlösung (1M in THF) werden langsam zugetropft. Eine Lösung von 14,5 g (87,8 mmol) (5-Fluor-2-methoxyphenyl)-acetonitril in 100 mL wird langsam zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 2 Stunden bei RT gerührt. Anschliessend wird bei 0°C Eis/Wasser zugegeben, mit Natriumhydroxydlösung alkalisch gestellt, mit Essigester extrahiert, getrocknet und einrotiert.

Ausbeute: 10,2 g (68,7% d.Th.)

$^1\text{H-NMR}$: (200 MHz, CDCl_3): 1.30 (bs, 2H), 2.70 (t, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 2.90 (t, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.70-6.90 (m, 3H)

XII.6. 4-({[2-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)ethyl]imino}methyl)benzoesäuremethylester

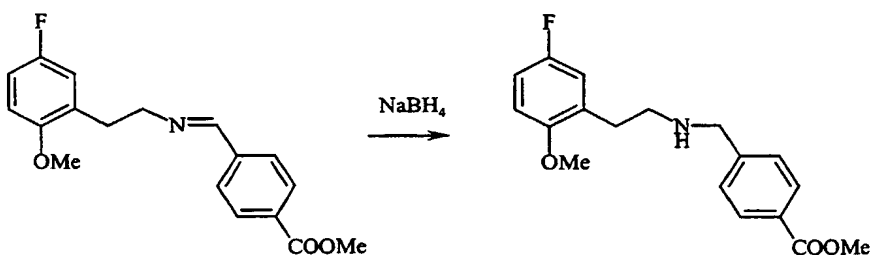


9,00 g (53 mmol) 2-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)ethan-1-amin und 8,73 g (53 mmol) 4-Formylbenzoesäuremethylester werden in 450 ml Ethanol gelöst, unter Rückfluss 2 Stunden erhitzt und anschliessend die Lösungsmittel im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 17,0 g (100% d.Th.)

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): 3.00 (t, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.85 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.70-6.90 (m, 3H), 7.75 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), 8.20 (s, 1H)

XII.7. 4-({[2-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)ethyl]amino}methyl)benzoesäuremethylester



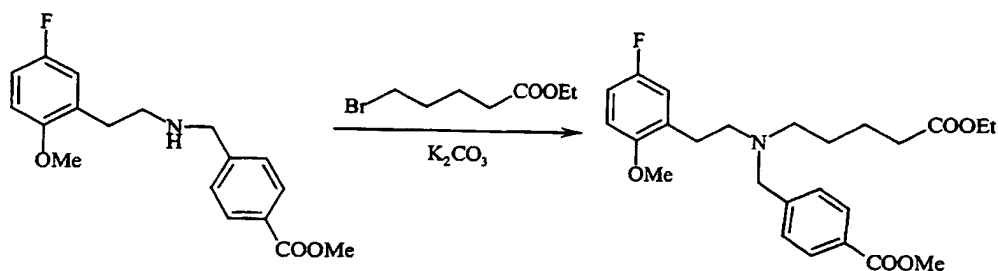
5,30 g (16,8 mmol) 4-({[2-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)ethyl]imino}methyl)benzoesäuremethylester werden in 48,4 ml Methanol gelöst, und 1,27 g (33,6 mmol) Natriumborhydrid werden zugegeben. Die Lösung wird 2 Stunden bei RT gerührt, anschliessend wird Wasser zugegeben und mit Essigester extrahiert. Die organische

Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und in Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen und mit verdünnter HCl extrahiert. Die wässrige Phase wird alkalisch gestellt und mit Essigester extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und in Vakuum eingengt.

Ausbeute: 4,79 g (89,8% d.Th.)

¹H-NMR: (200 MHz, CDCl₃): 3.00 (bs, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.10 (bs, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.70 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 10.20 (bs, 1H)

XII.8. 4-((5-Ethoxy-5-oxopentyl)[2-(5-fluor-2-methoxyphenyl)ethyl]amino)-methylbenzesäuremethylester

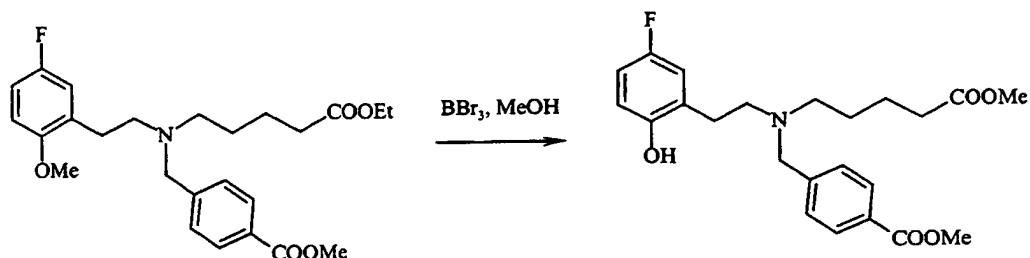


4,70 g (14,8 mmol) 4-([2-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)ethyl]amino)methylbenzoesäuremethylester werden unter Argon in 25 ml Acetonitril gelöst. 3,25 g (15,6 mmol) Bromvaleriansäureethylester, 7,24 g (22,2 mmol) Caesiumcarbonat und eine Spatelspitze Kaliumiodid werden zugegeben und die Suspension wird über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Das Feststoff wird abfiltriert, die Lösung eingengt und der Rückstand wird über Silicagel (Cyclohexan:Essigester (4:1)) chromatographiert.

Ausbeute: 3,8 g (57,6% d.Th.)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.20 (t, 3H), 1.50 (m, 4H), 2.30 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.90 (d, 2H)

XII: 4-(((5-Methoxy-5-oxopentyl)[2-(5-fluor-2-hydroxyphenyl)ethyl]amino)-methyl)benzoesäuremethylester

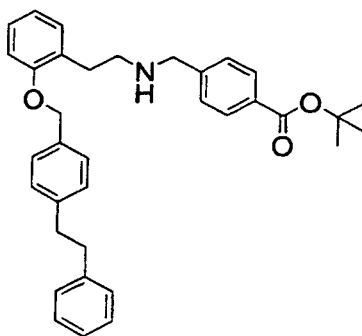


2,6 g (5,84 mmol) 4-(((5-Ethoxy-5-oxopentyl)[2-(5-fluor-2-methoxyphenyl)ethyl]amino)methyl)benzoesäuremethylester werden in 50 ml Dichlormethan gelöst, auf 0°C abgekühlt, und 19,3 ml (19,3 mmol) einer 1N Lösung Bortribromid in Dichlormethan wird zugetropft. Die Lösung wird eine Stunde bei 0°C gerührt. 50 mL Methanol werden langsam bei 0°C zugetropft und die Reaktionmischung wird über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Die Mischung wird abgekühlt und die Lösungsmittel werden unter Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen und mit Natriumcarbonat gewaschen, die wässrige Phase wird dreimal mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wird über Silicagel (Cyclohexan:Essigester (5:1) bis Essigester:Methanol (9:1)) chromatographiert.

Ausbeute: 840 mg (34,5% d. Th.)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 1.60 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.65 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 11.90 (bs, 1H)

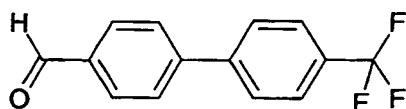
XIII: Tert-butyl-4-(((2-(2-((4-(2-phenylethyl)benzyl)oxy)phenyl)ethyl]amino)-methyl)benzoat



Diese Verbindung wurde analog zu Bsp. I.1 aus 2-(2-{[4-(2-Phenylethyl)benzyl]-oxy}phenyl)ethylamin und 4-Formylbenzoesäuretertbutylester hergestellt.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 1.50 (s, 9H), 2.60 (m, 4H), 2.80 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.10-7.40 (m, 13H), 7.80 (d, 2H)

XIV: 4'-(Trifluoromethyl)-1,1'-biphenyl-4-Carbaldehyd

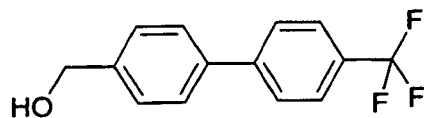


1 g (4.45 mmol) 1-Brom-4-(trifluoromethyl)benzol und 0.73 g (4.9 mmol) 4-Formylbenzoesäure werden in 30 mL Dimethoxyethan zusammengegeben und mit 15 ml 1M Natriumcarbonatlösung versetzt. Nach Zugabe von 110 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(II) wird 18 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Die Reaktionslösung wird abgekühlt, Dichlormethan und Wasser wird zugegeben, die Mischung über Extrelut filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

Ausbeute: 87%

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.70 (m, 6H), 8.00 (d, 2H), 10.00 (s, 1H).

XV: [4'-(Trifluoromethyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]methanol

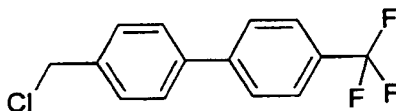


970 mg (3.88 mmol) des Aldehyds XIV werden in Methanol gelöst und 150 mg (3.88 mmol) Natriumhydrid werden zugegeben, 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, eingengt und Wasser zugegeben. Es wird 30 min gerührt und der Feststoff abfiltriert.

Ausbeute: 90%

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.75 (t, 1H), 4.80 (d, 2H), 7.40-7.90 (m, 8H).

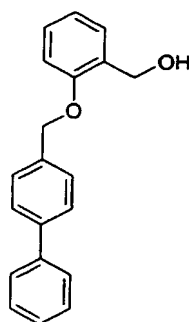
XVI: 4-(Chloromethyl)-4'-(trifluoromethyl)-1,1'-biphenyl



883 mg (3.49 mmol) des Alkohols XV werden in Dichlormethan gelöst, 2.5 mL (35 mmol) POCl₃ werden zugegeben und die Lösung wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt.

Ausbeute: 85%

XVIIa: [2-(1,1'-biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]methanol



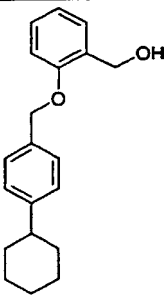
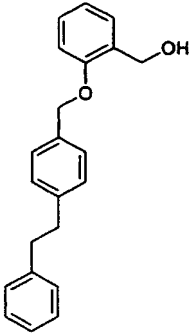
Eine Mischung aus 2.92 g (23.49 mmol) 2-Hydroxybenzylalkohol, 5.00 g (24.67 mmol) 4-Phenylbenzylchlorid und 3.41 g (24.67 mmol) Kaliumcarbonat in 60 ml Aceton wurden über Nacht rückfließend erhitzt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert. Der Rückstand wurde in 1 N NaOH aufgenommen, und man extrahierte mit Ethylacetat. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Produkt wurde chromatografisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 10:1).

Ausbeute: 4.27 g (62.7%)

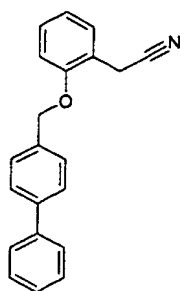
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.26 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.88 – 7.02 (m, 2H), 7.18 – 7.66 (m, 11H).

Analog wurden hergestellt:

Beispiel	Struktur	Ausbeute (%)	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min])
XVIIb (aus 5-Brom-pentyl-benzol)		86.4	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1.43 – 1.58 (m, 2H), 1.62 – 1.77 (m, 2H), 1.77 – 1.93 (m, 2H), 2.28 (bs, 1H), 2.64

Beispiel	Struktur	Aus- beute (%)	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min])
			(t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.00 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 6.80 – 6.97 (m, 2H), 7.10 – 7.34 (m, 7H).
XVIIc (aus 4- Cyclo- hexyl- benzyl- chlorid)		90.2	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1.14 – 2.59 (m, 12H), 4.71 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.80 – 7.39 (m, 8H).
XVIIId (aus 4- Phenyl- ethyl- benzyl- chlorid)		56.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 2.30 (t, $J =$ 6.1 Hz, 1H), 2.93 (s, 4H), 4.72 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.91 – 6.99 (m, 2H), 7.14 – 7.35 (m, 11H).

XVIIa: [2-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]acetonitril

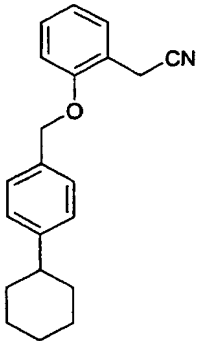
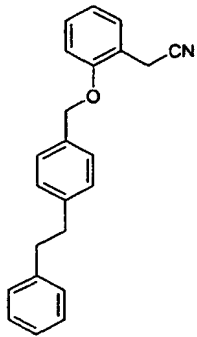


Zu einer Lösung von 6.49 ml (88.99 mmol) Thionylchlorid in 150 ml Benzol wurde eine Lösung von 15.20 g (52.35 mmol) XVIIa in 300 ml Benzol zugetropft. Die Lösung wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt. Man entfernte das Lösungsmittel und nahm den Rückstand in 350 ml DMF auf. Man gab 25.65 g (523.48 mmol) NaCN zu und erwärmte 16 h unter Rückfluss. Nachdem die Mischung sich auf Raumtemperatur abgekühlt hatte, versetzte man mit Wasser und saugte den Niederschlag ab.

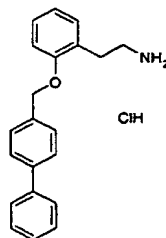
Ausbeute: 13.6 g (81.5 %)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.74 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.93 – 7.03 (m, 2H), 7.21 – 7.67 (m, 11H).

Analog wurden hergestellt:

Beispiel	Struktur	Aus- beute (%)	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min])
XVIIIb (aus XVIIc)		47.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1.17 – 1.95 (m, 10H), 2.43 – 2.60 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.89 – 7.02 (m, 2H), 7.18 – 7.41 (m, 6H).
XVIIIc (aus XVIIId)		75.0	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 2.93 (s, 4H), 3.71 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.89 – 7.03 (m, 2H), 7.12 – 7.43 (m, 11H).

XIXa: 2-[2-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]ethanamin hydrochlorid



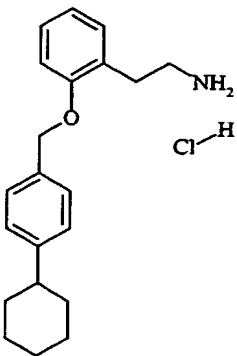
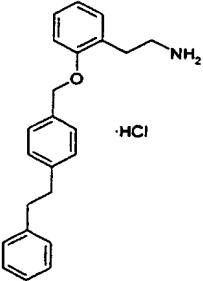
Zu einer Lösung von 52.93 ml (52.93 mmol) BH₃·THF (1 M in THF) wurde eine Lösung von 7.90 g (26.39 mmol) XVIIIa in 80 ml THF zugetroft. Die Lösung wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nachdem die Lösung sich auf Raumtemperatur abgekühlt

hatte versetzte man sehr vorsichtig mit 150 ml 6 M Salzsäure und rührte die Mischung 16 h bei Raumtemperatur. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet.

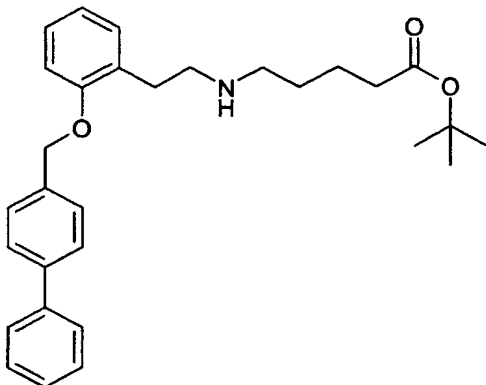
Ausbeute: 6.72 g (74.9 %)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.89 – 3.01 (m, 4H), 5.20 (s, 2H), 6.85 – 7.78 (m, 13H), 7.99 (bs, 3H).

Analog wurden hergestellt:

Beispiel	Struktur	Ausbeute (%)	physikalische Daten: ^1H -NMR (δ in ppm, Auswahl) oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min])
XIXb (aus XVIIIb)		70.3	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.09 – 1.46 (m, 6H), 1.57 – 1.85 (m, 5H), 2.75 – 2.95 (m, 2H), 2.96 – 3.05 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.77 – 7.44 (m, 8H), 7.77 (bs, 3H).
XIXc (aus XVIIIc)		83.1	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.69 – 3.06 (m, 8H), 5.10 (s, 2H), 6.83 – 7.42 (m, 13H), 7.95 (bs, 3H).

XXa: tert-Butyl 5-({2-[2-(1,1'-biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]-ethyl}amino)pentanoat

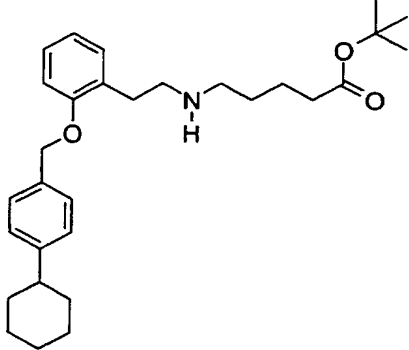
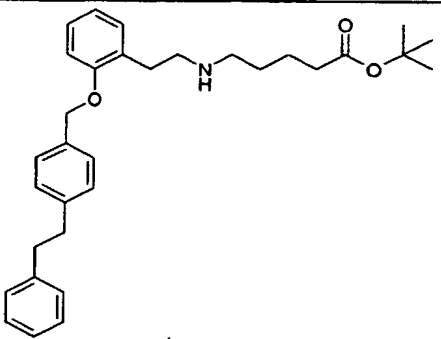


Zu einer Lösung von 3.00 g (8.83 mmol) XVIIIa in 50 ml DMF wurden 13.40 g (132.40 mmol) Triethylamin und 1.05 g (4.41 mmol) Bromvaleriansäure-tert.-butylester gegeben. Man rührte 16 h bei Raumtemperatur und kontrollierte die Reaktion per Dünnschichtchromatographie. Die Lösung wurde mit Wasser versetzt und man extrahierte mit Ethylacetat/Cyclohexan 1:1. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Produkt wurde chromatografisch gereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 20:1).

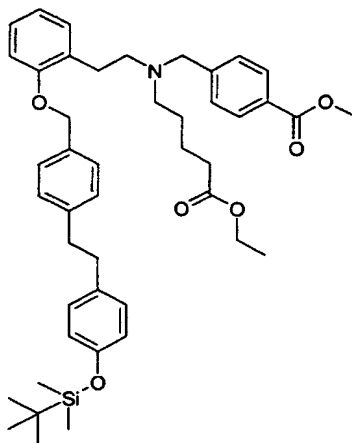
Ausbeute: 0.85 g (41.9 %).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.31 – 1.54 (m, 4H), 1.36 (s, 9H), 2.15 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.70 – 2.91 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 6.82 – 7.75 (m, 13H).

Analog wurden hergestellt:

Beispiel	Struktur	Aus- beute (%)	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min])
XXb (aus XIXb)		68.5	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1.16 – 1.95 (m, 21H), 2.19 (t, J 0 7.3 Hz, 2H), 2.43 – 2.66 (m, 4H), 2.76 – 3.00 (m, 6H), 5.03 (s, 2H), 6.82 – 7.42 (m, 8H).
XXc (aus XIXc)		90.4	LC/MS: 4.04 min [488 (M+H)].

XXI: 4-{{{2-[2-({4-[2-(4-{[Tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)ethyl]benzyl}oxy)-phenyl]ethyl}(5-ethoxy-5-oxopentyl)amino)methyl}benzoesäuremethylester



166 mg (0,403 mmol) 4-((5-Ethoxy-5-oxopentyl)[2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]amino)methyl)benzoesäuremethylester und 160 mg (0,443 mmol) t-Butyl(4-{2-[4-(chloromethyl)phenyl]ethyl}phenoxy)dimethylsilan (hergestellt aus 4-{{t-Butyl-(dimethyl)silyl]oxy}benzaldehyd und [4-(Methoxycarbonyl)benzyl](triphenyl)-phosphoniumchlorid über eine Wittigreaktion, anschließende Hydrierung der Doppelbindung, Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid und Chlorierung analog XVI) werden in 6 ml Acetonitril gelöst. 263 mg (0,81mmol) Cäsiumcarbonat und eine Spatelspitze Kaliumiodid werden zugegeben, und die Mischung wird über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Die Suspension wird filtriert, eingeeengt und der Rückstand wird über Silicagel Cyclohexan : Essigester = 5:1 chromatographiert.

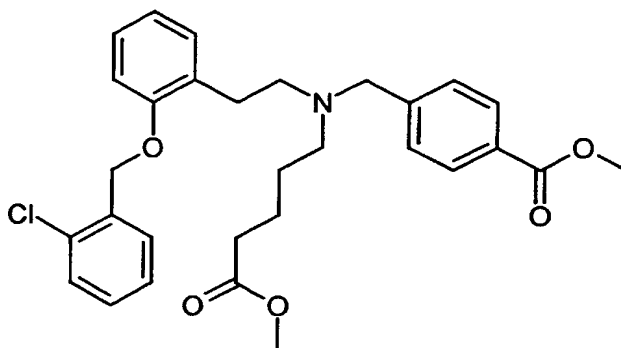
Ausbeute: 27 mg (9,1% d. Th.)

LC/MS: 738 (M+1), Rt=3.76

Bedingungen: Säule: Symmetry C18 2,1*150 mm; Eluent: Acetonitril + 0,6 g 30%ig HCl/1l H₂O; Gradient: 10 % Acetonitril bis 90 % Acetonitril; Fluss: 0,6 ml/min; Detektor: UV 210 nm

Synthesebeispiele

Beispiel 1: Methyl-4-{{[2-[(2-chlorobenzyl)oxy]phenethyl}{(5-methoxy-5-oxopentyl)-amino]methyl}benzoat (über Verfahren D)

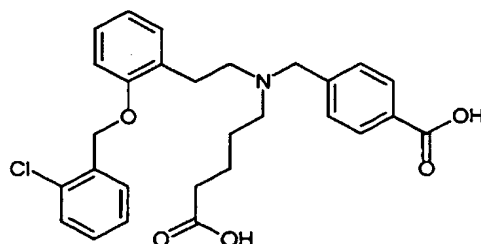


193.2 mg (0.484 mmol) Methyl 4-{{[2-(2-hydroxyphenethyl)amino]methyl}benzoat aus Bsp. I, 77.9 mg (0.484 mmol) 2-Chlorbenzylchlorid und 80.2 mg (0.580 mmol) Kaliumcarbonat werden in 2.0 ml Acetonitril 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wird auf Wasser geschüttet und mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt durch Blitzchromatographie an Kieselgel (0.04-0.063 nm) mit Cyclohexan/Essigester 2/1 als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 245.2 mg (83.5 % der Theorie)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 1.40 (m, 4H), 2.15 (t, 2H), 2.40 (dd, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 6.9-7.5 (m, 10H), 7.82 (d, 2H).

Beispiel 2: 4-[[[(4-carboxybutyl){2-[(2-chlorobenzyl)oxy]phenethyl}amino)methyl]-benzoesäure (über Verfahren E)

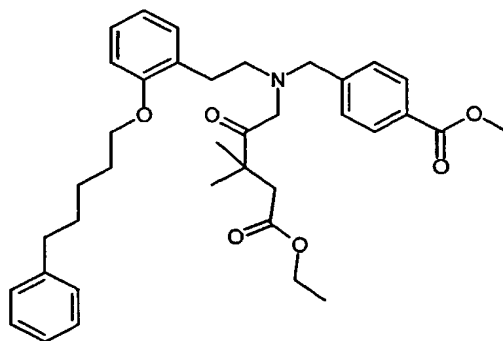


124.8 mg (0.238 mmol) Methyl-4-[[{2-[(2-chlorobenzyl)oxy]phenethyl}(5-methoxy-5-oxopentyl)amino]methyl]benzoat aus Bsp. 1 werden in 0.3 ml Methanol und 0.17 ml Wasser vorgelegt und mit 0.2 ml einer 40 prozentigen Natriumhydroxidlösung versetzt. Es wird eine Stunde bei 60°C gerührt, abgekühlt und das Methanol im Vakuum abdestilliert. Die wässrige Phase wird durch Zugabe eines Citronensäure-/Natronlaugepuffers auf pH 4 gestellt und der entstandene Niederschlag abgetrennt. Durch Verrühren in kochendem Cyclohexan erhält man feinkristallines Produkt.

Ausbeute: 65.70 mg (54.4 % der Theorie)

¹H NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ= 1.35 (br.m 4H), 1.98 (br. m, 2H), 2.37 (m (2H), 2.58 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.8-7.6 (m, 10H), 7.75 (d, 2H), 13.5 (br.s, 1H).

Beispiel 3: Methyl-4-[[[(5-ethoxy-3,3-dimethyl-2,5-dioxopentyl){2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenethyl}amino)methyl]benzoat (über Verfahren A)

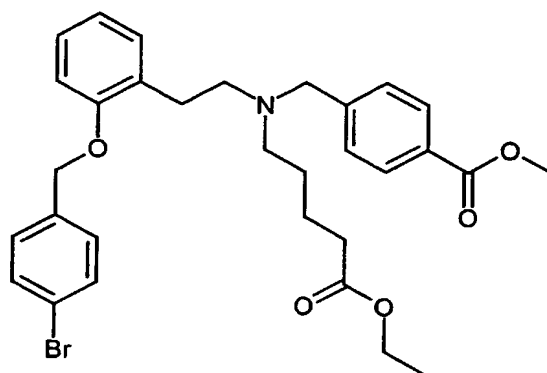


200.0 mg (0.463 mmol) Methyl 4-[(2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenethyl)amino)methyl]benzoat aus Bsp. V, 116.4 mg (0.463 mmol) 5-Brom-3,3-dimethylaevulinsäureethylester und 58.9 mg (0.56 mmol) Natriumcarbonat werden in 1 ml Acetonitril 18 Stunden auf 60 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand auf Wasser gegeben und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel (0.04-0.063 nm) mit Cyclohexan/Ethylacetat 10/1 gereinigt.

Ausbeute: 163.1 mg (58.5 % der Theorie)

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1.09 (s, 6H), 1.10 (t, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 2.55 (m, 2H), 2.70 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.96 (q, 2H), 6.7-6.9 (m, 2H), 7.0-7.3 (m, 7H), 7.40 (d, 2H), 7.85 (d, 2H).

Beispiel 4: Methyl 4-[(2-[(4-bromobenzyl)oxy]phenethyl)(5-ethoxy-5-oxopentyl)amino]methyl]benzoat (über Verfahren D)



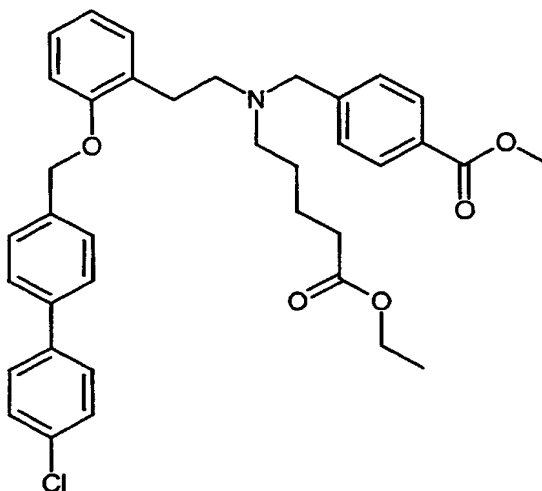
5.00 g (11.0 mmol) Methyl 4-[(2-[(4-bromobenzyl)oxy]phenethyl)amino)methyl]benzoat aus Bsp. VIII, 2.30 g (11.0 mmol) 5-Bromvaleriansäureethylester und 1.109 g (13.21 mmol) Natriumhydrogencarbonat werden in 30 ml Acetonitril 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel

im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol 100/1 als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 5.69 g (88.1 % der Theorie)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, d^6 -DMSO): δ = 1.1 (m, 2H), 1.4 (m, 2H), 2.15 (t, 3H), 2.4 (t, 2H), 2.6 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.0 (q, 2H), 5.10 (s, 2H), 6.85 (t, 2H), 7.0-7.2 (m, 8H), 7.4-7.8 (m), 7.9 (d, 2H)

Beispiel 5: Methyl-4-{{[2-[(4'-chloro[1,1'-biphenyl]-4-yl)methoxy]phenethyl}{(5-ethoxy-5-oxopentyl)amino]methyl}benzoat (über Verfahren F)

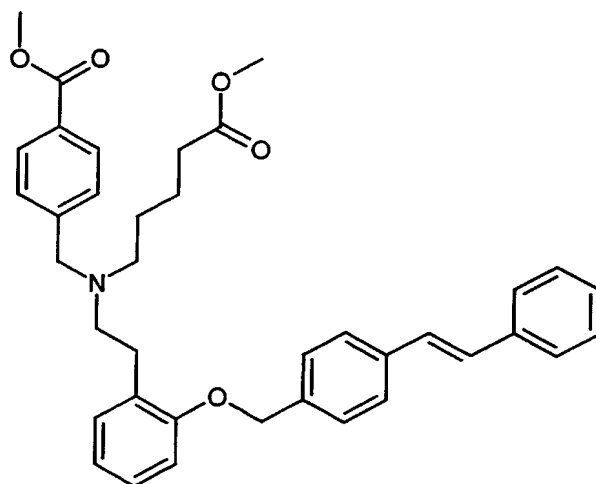


300.0 mg (0.51 mmol) Methyl-4-{{[2-[(4-bromobenzyl)oxy]phenethyl}{(5-ethoxy-5-oxopentyl) amino]methyl}benzoat aus Bsp. 4 werden in 3 ml Dimethoxyethan vorgelegt und nacheinander mit 101.7 mg (0.62 mmol) 4-Chlorphenylboronsäure und 0.57 ml 2M Natriumcarbonatlösung versetzt. Nach Zugabe von 10.0 mg Dichlorobis-(triphenylphosphine)palladium(II) wird 18 Stunden auf Rückflusstemperatur erhitzt. Die Reaktionslösung wird abgekühlt, mit 20 ml Ethylacetat versetzt und nacheinander mit 5 prozentiger Natriumhydrogenphosphatlösung, Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die Organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat=10:1 als Laufmittel chromatographiert.

Ausbeute: 240.5 mg (74.3 % der Theorie)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 1.10 (t, 3H), 1.43 (m, 4H), 2.15 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.97 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.85 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.13 (dd, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.5-7.7 (m, 8H), 7.83 (d, 2H).

Beispiel 6: Methyl-4-({(5-methoxy-5-oxopentyl)[2-({4-[(E)-2-phenylethenyl]benzyl}-oxy)phenethyl] amino}methyl)benzoat (über Verfahren D)

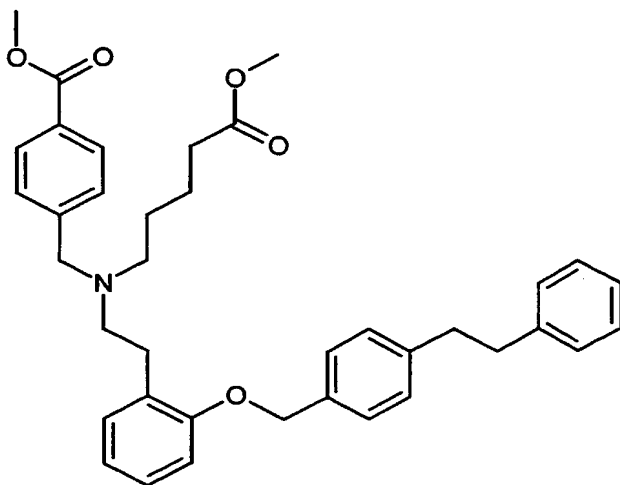


1.0 g (2.50 mmol) Methyl-4-{{(2-hydroxyphenethyl)-(5-methoxy-5-oxopentyl)-amino}methyl}benzoat aus Bsp. I, 0.687 g (3.00 mmol) 4-(Chlormethyl)stilben und 0.520 g (3.75 mmol) Kaliumcarbonat werden in 10.0 ml Acetonitril 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wird filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum addestilliert. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 4/1 als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 1.32 g (79.9 % der Theorie)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 1.4-1.6 (m, 4H), 2.17 (t, 2H), 2.43 (t, 2H), 2.6 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 6.7-7.4 (m, 11H), 7.55 (t, 4H), 7.85 (d, 2H).

Beispiel 7: Methyl 4-[(5-methoxy-5-oxopentyl){2-[(4-phenethylbenzyl)oxy]-phenethyl}amino)methyl]benzoat (über Verfahren G)

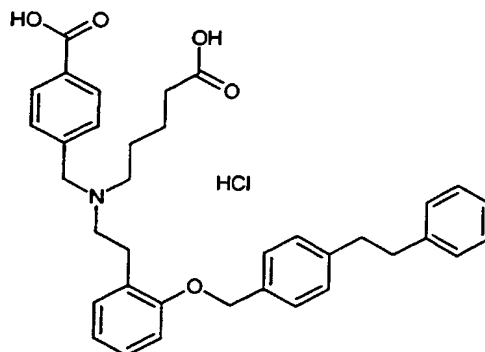


781.8 mg (1.34 mmol) Methyl-4-((5-methoxy-5-oxopentyl)[2-({4-[(E)-2-phenylethenyl] benzyl}oxy)phenethyl]amino)methyl)benzoat aus Bsp. 6 und 80.0 mg 10% Palladium auf Aktivkohle werden in 10 ml Ethylacetat unter Atmosphärendruck hydriert. Nach 1 Stunde ist die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Die Lösung wird filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/ Ethylacetat=10:1 als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 309 mg (38.9 % der Theorie)

^1H -NMR (300 MHz, d^6 -DMSO): δ = 1.42 (m, 4H), 2.15 (t, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.85 (s, 4H), 3.55 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 6.8-7.4 (m, 15H), 7.85 (d, 2H).

Beispiel 8: 4-[[[(4Carboxybutyl)-(2-[(4-phenethylbenzyl)oxy]phenethyl)amino)-methyl]benzoesäure Hydrochlorid (über Verfahren E)



262.60 mg (0.442 mmol) Methyl 4-[[[(5-methoxy-5-oxopentyl){2-[(4-phenethylbenzyl)oxy]phenethyl}amino)methyl]benzoat aus Bsp. 7 werden in 2 ml Dioxan vorgelegt, mit 0.2 ml 45 prozentiger NaOH versetzt und 18 Stunden auf 60°C erhitzt. Das Dioxan wird unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit 2N HCl auf pH 4 gestellt. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet. 50 mg des Produkts werden in 2ml Methylenchlorid und 1ml Methanol gelöst, mit 1ml einer 4N Lösung von HCl in Dioxan versetzt und 1h bei Raumtemperatur nachgerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit Ether/Petrolether verührt.

Ausbeute: 34.0 mg (56.2 % der Theorie) weiße Kristalle

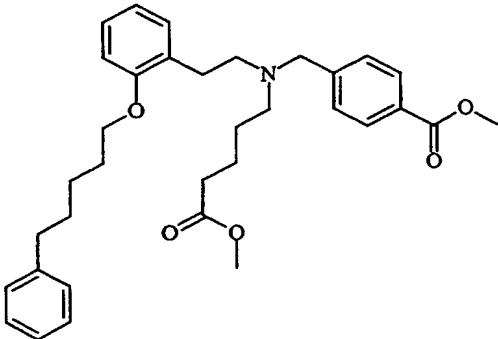
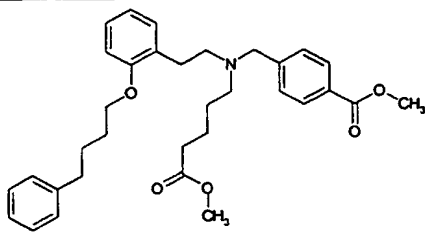
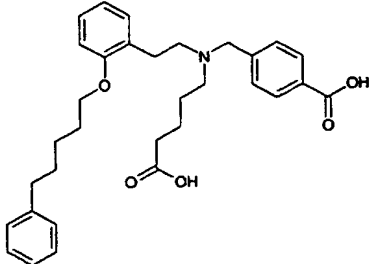
¹H -NMR (300 MHz, d⁴-Methanol): δ= 1.52 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 2.25 (t, 2H), 2.90 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 4.38 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.8-7.3 (m, 13H), 7.55 (d, 2H), 8.05 (d, 2H).

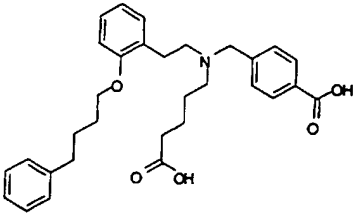
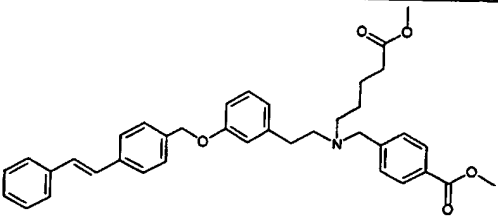
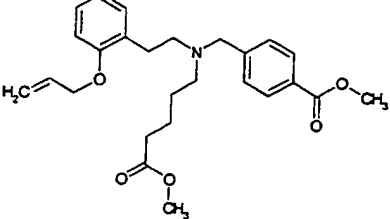
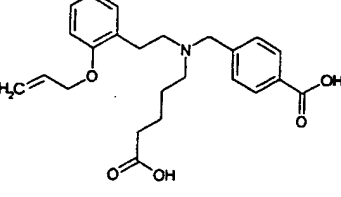
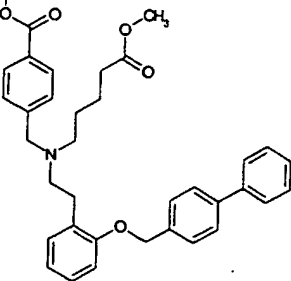
Beispiel 8a: 4-[[[(4Carboxybutyl)-(2-[(4-phenethylbenzyl)oxy]phenethyl)amino)-methyl]benzoesäure

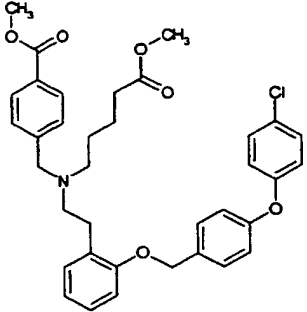
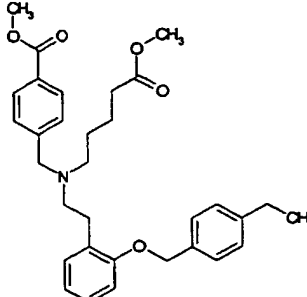
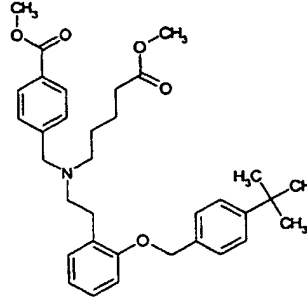
Die freie Carbonsäure wurde auf gleichem Weg, aber ohne den letzten Schritt der Umsetzung mit HCl hergestellt:

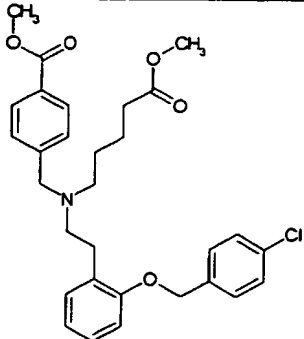
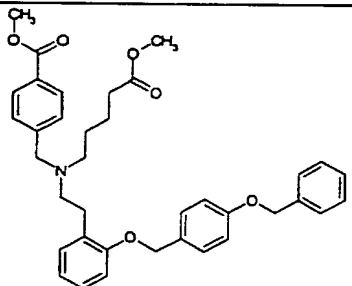
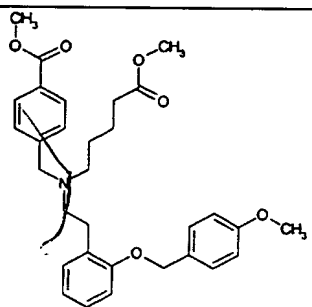
^1H -NMR (300 MHz, d^6 -DMSO): δ = 1.45 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 2.30-3.60 (m), 5.08 (s, 2H), 6.80 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.00-7.50 (m, 13H), 12.5 (bs).

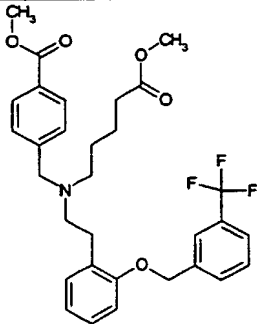
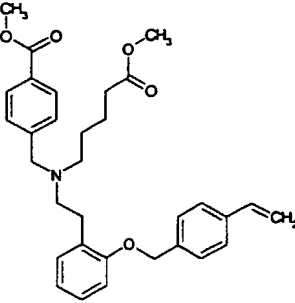
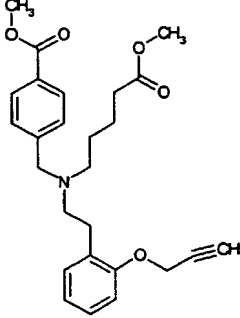
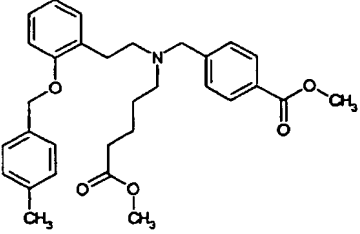
Auf analoge Weise können folgende Verbindungen hergestellt werden:

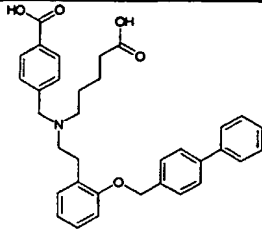
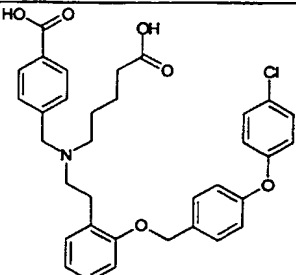
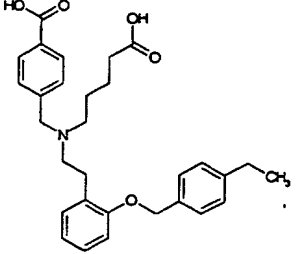
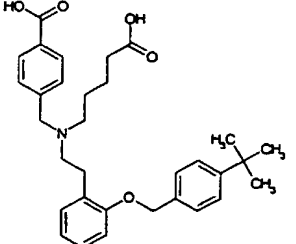
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ^1H -NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
9 (aus I und 5- Phenylpentyl- 1-bromid über Verfahren D)		2.40(dd), 2.57(m), 2.72(m), 3.53(s), 3.60(s), 3.82(s), 3.82(s)
10 (aus I und 4- Phenylbutyl-1- bromid über Verfahren D)		2.41(dd), 2.59(m), 2.73(m), 3.54(s), 3.63(s), 3.84(s), 3.83(s)
11 (aus 9 über Verfahren E)		2.45(dd), 2.55(m), 2.68(m), 3.62(s), 3.85(t), 12.3(br.s)

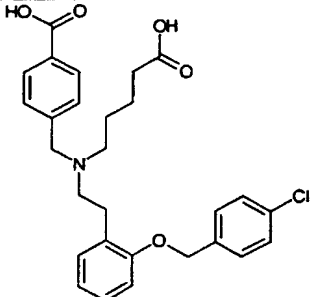
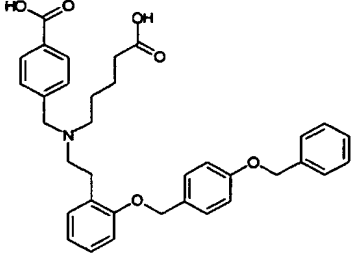
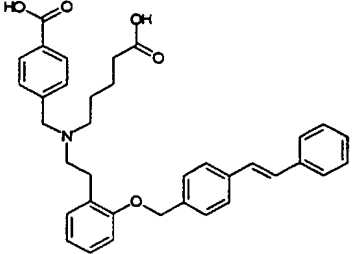
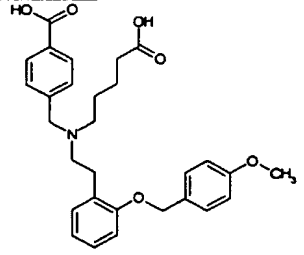
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
12 (aus 10 über Verfahren E)		2.43(dd), 2.57(m), 2.66(m), 3.64(s), 3.87(t), 12.3(br.s)
13 (aus III und 4- (Chlormethyl)- stilben über Verfahren D)		592 (M+1), Rt=4.23
14 (aus I und Allylbromid über Verfahren D)		2.40(dd), 2.57(m), 2.72(m), 3.53(s), 3.60(s), 3.82(s), 3.89(d)
15 (aus 14 über Verfahren E)		2.44(dd), 2.56(m), 2.65(m), 3.65(s), 3.87(d), 12.3(br.s)
16 (aus I und 4- (Chlormethyl)- biphenyl über Verfahren D)		2.40(dd), 2.57(m), 2.72(m), 3.53(s), 3.60(s), 3.82(s), 5.08(s)

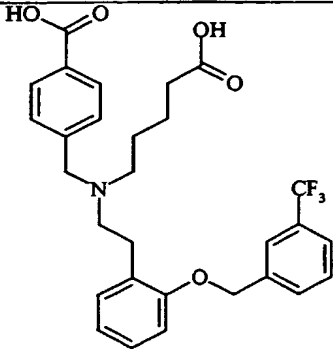
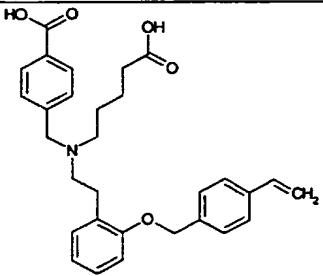
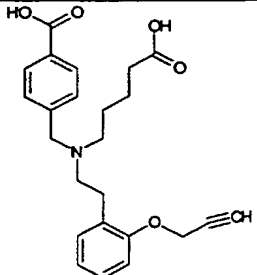
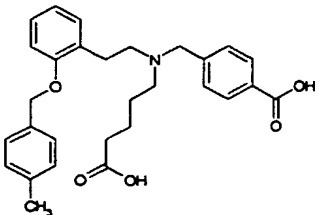
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
17 (aus I und 4- (4'-Chlor)- phenoxy- benzylchlorid über Verfahren D)		2.42(dd), 2.59(m), 2.73(m), 3.54(s), 3.62(s), 3.84(s), 5.10(s)
18 (aus I und 4- Ethylbenzyl- chlorid über Verfahren D)		2.41(dd), 2.55(m), 2.70(m), 3.55(s), 3.62(s), 3.84(s), 5.08(s)
19 (aus I und 4-t- Butylbenzyl- chlorid über Verfahren D)		2.39(dd), 2.59(m), 2.70(m), 3.55(s), 3.62(s), 3.84(s), 5.10(s)

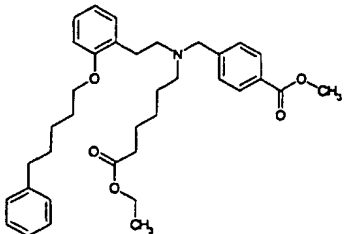
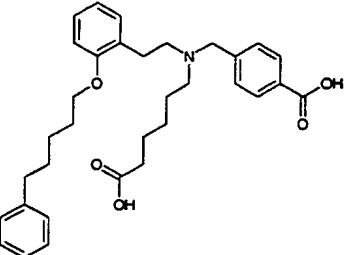
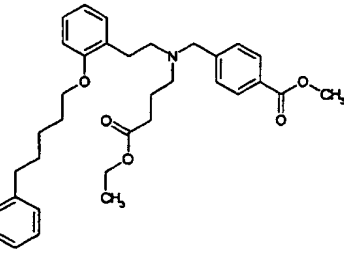
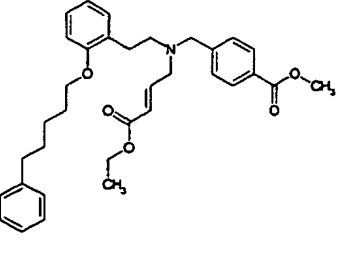
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: $^1\text{H-NMR}$ (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
20 (aus I und 4- Chlorbenzyl- chlorid über Verfahren D)		2.40(dd), 2.55(m), 2.74(m), 3.52(s), 3.55(s), 3.75(s), 5.05(s)
21 (aus I und 4- Phenylmethyl- oxybenzyl- chlorid über Verfahren D)		2.44(dd), 2.58(m), 2.69(m), 3.55(s), 3.64(s), 3.83(s), 5.06(s)
22 (aus I und 4- Methoxy- benzylchlorid über Verfahren D)		2.39(dd), 2.59(m), 2.70(m), 3.55(s), 3.62(s), 3.84(s), 5.10(s)

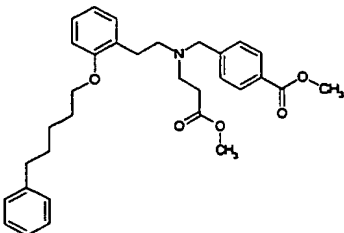
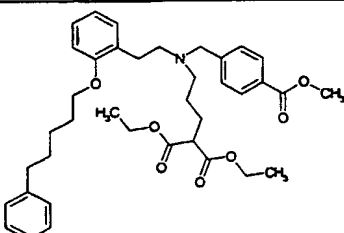
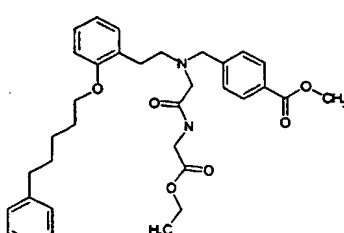
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
<p>23</p> <p>(aus I und 3-Trifluor-methylbenzyl-chlorid über Verfahren D)</p>		<p>2.42(dd), 2.59(m), 2.73(m), 3.54(s), 3.62(s), 3.84(s), 5.10(s)</p>
<p>24</p> <p>(aus I und 4-Allylbenzyl-chlorid über Verfahren D)</p>		<p>2.41(dd), 2.55(m), 2.70(m), 3.55(s), 3.62(s), 3.84(s), 5.08(s)</p>
<p>25</p> <p>(aus I und 3-Brom-1-propin über Verfahren D)</p>		<p>2.40(dd), 2.57(m), 2.72(m), 3.53(s), 3.60(s), 3.82(s), 3.91(d)</p>
<p>26</p> <p>(aus I und 4-Methylbenzyl-chlorid über Verfahren D)</p>		<p>2.40(dd), 2.57(m), 2.72(m), 3.53(s), 3.60(s), 3.82(s), 5.08(s)</p>

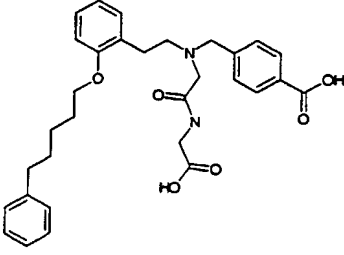
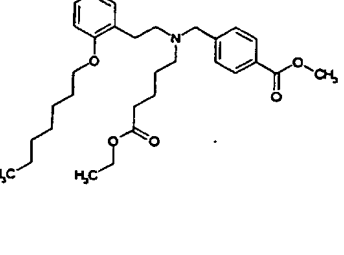
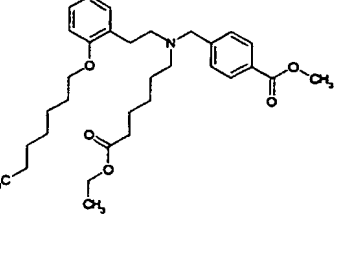
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
27 (aus 16 über Verfahren E)		2.37(dd), 2.58(m), 2.72(m), 3.61(s), 5.12(s), 12.3(br.s)
28 (aus 17 über Verfahren E)		2.43(dd), 2.61(m), 2.75(m), 3.61(s), 5.03(s), 12.3(br.s)
29 (aus 18 über Verfahren E)		2.40(dd), 2.62(m), 2.72(m), 3.63(s), 5.05(s), 12.3(br.s)
30 (aus 19 über Verfahren E)		2.37(dd), 2.58(m), 2.72(m), 3.61(s), 5.12(s), 12.3(br.s)

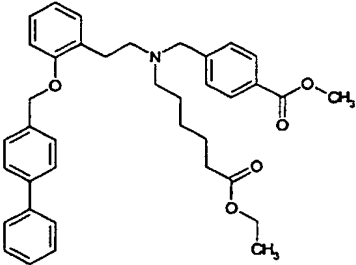
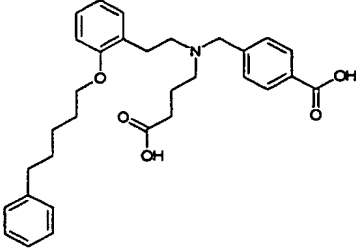
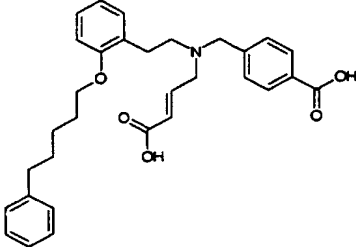
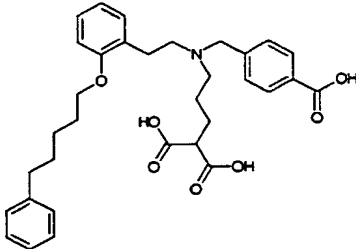
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
31 (aus 20 über Verfahren E)		2.43(dd), 2.61(m), 2.75(m), 3.61(s), 5.03(s), 12.3(br.s)
32 (aus 21 über Verfahren E)		2.43(dd), 2.61(m), 2.75(m), 3.61(s), 5.03(s), 12.3(br.s)
33 (aus 6 über Verfahren E)		2.37(dd), 2.58(m), 2.72(m), 3.61(s), 5.12(s), 12.3(br.s)
34 (aus 22 über Verfahren E)		2.43(dd), 2.61(m), 2.75(m), 3.61(s), 5.03(s), 12.3(br.s)

Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
35 (aus 23 über Verfahren E)		2.37(dd), 2.58(m), 2.72(m), 3.61(s), 5.12(s)
36 (aus 24 über Verfahren E)		2.43(dd), 2.61(m), 2.75(m), 3.61(s), 5.03(s), 12.3(br.s)
37 (aus 25 über Verfahren E)		2.44(dd), 2.56(m), 2.65(m), 3.65(s), 3.90(d), 12.3(br.s)
38 (aus 26 über Verfahren E)		2.37(dd), 2.58(m), 2.72(m), 3.61(s), 5.12(s), 12.3(br.s)

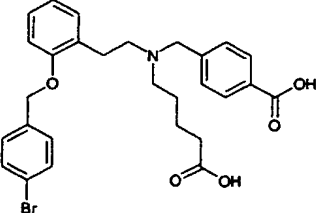
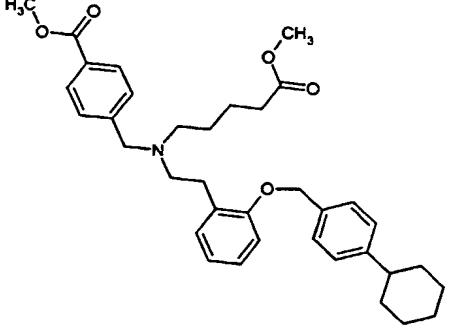
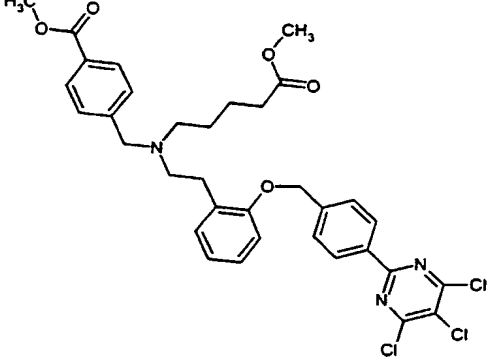
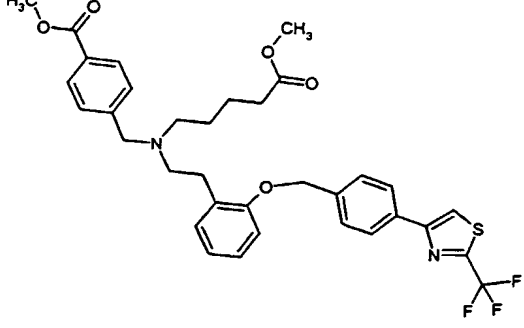
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
39 (aus V und 6-Bromhexan-säureethylester über Verfahren A)		1.00-1.20 (m), 1.30-1.60 (m), 2.20 (t), 2.30-2.70 (m), 3.60 (s), 3.80 (m), 4.00 (q), 6.80 (m), 7.00-7.30 (m), 7.40 (d), 7.90 (d)
40 (aus 39 über Verfahren E)		1.22 (m), 1.40 (m), 1.60 (m), 2.15 (t), 2.40-2.60 (m), 2.70 (m), 3.65 (s), 3.86 (t), 6.75-6.9 (m), 7.0-7.3 (m), 7.35 (d), 7.90 (d), 12.30 (bs).
41 (aus V und 4-Brombutan-säureethylester über Verfahren A)		546 (M+1), Rt=4.01
42 (aus V und 4-Brom-2-buten-säureethylester über Verfahren A)		544 (M+1), Rt=4.12

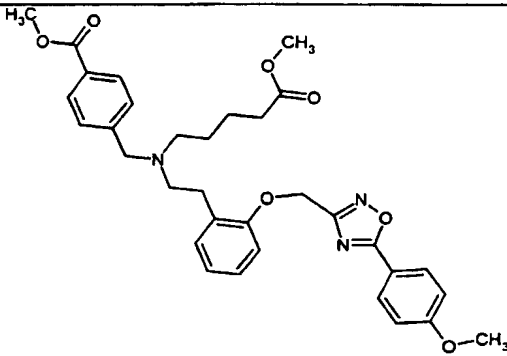
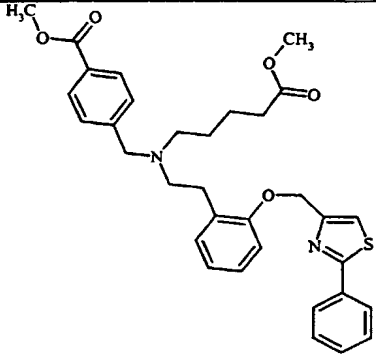
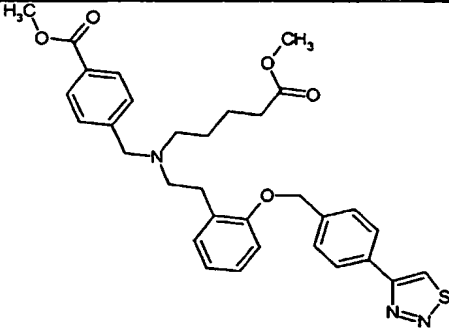
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: $^1\text{H-NMR}$ (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
43 (aus V und 3-Brompropan- säuremethylester über Ver- fahren A)		518(M+1), Rt=4.27
44 (aus V und 2-(3-Brom- propyl)malon- säurediethylester über Ver- fahren A)		518(M+1), Rt=4.25
45 (aus V und N-Ethoxycarbon- ylmethyl)-2-chloracetamid über Verfahren A)		575(M+1), Rt=4.34

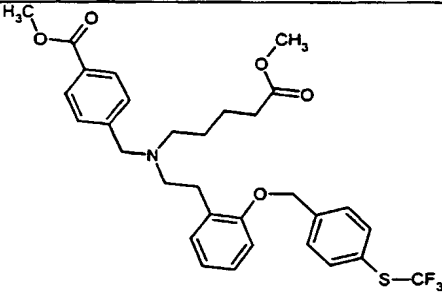
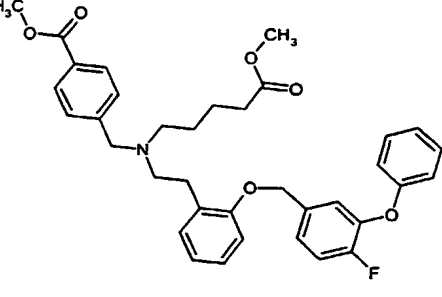
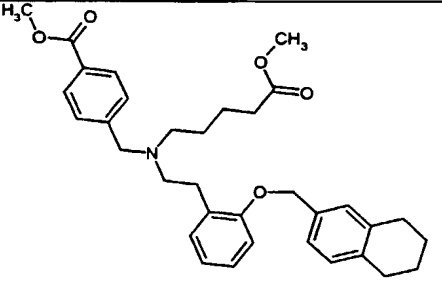
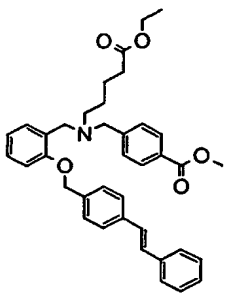
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
<p>46</p> <p>(aus 45 über Verfahren E)</p>		<p>1.35 (m), 1.60 (m), 2.45 (s), 2.60 (m), 2.75 (m), 3.15 (s), 3.75 (s), 3.85 (t), 6.7-6.9 (m), 7.0-7.1 (m), 7.3 (d), 7.45 (d), 7.85 (d)</p>
<p>47</p> <p>(aus VI und 5-Brompentan-säureethylester über Verfahren A)</p>		<p>1.0-1.6 (m), 2.2 (t), 2.4 (m), 2.55 (m), 2.60 (m), 3.65 (s), 3.85 (s), 4.05 (q), 6.8-6.9 (m), 7.0-7.2 (m), 7.4 (d), 7.9 (d)</p>
<p>48</p> <p>(aus VI und 6-Bromhexan-säureethylester über Verfahren A)</p>		<p>1.0-1.6 (m), 2.2 (t), 2.4 (m), 2.55 (m), 2.60 (m), 3.65 (s), 3.85 (s), 4.05 (q), 6.8-6.9 (m), 7.0-7.2 (m), 7.4 (d), 7.9 (d)</p>

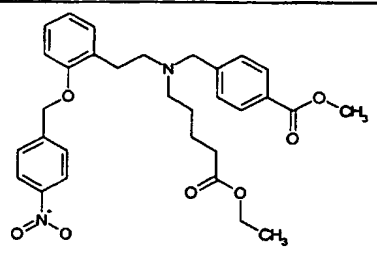
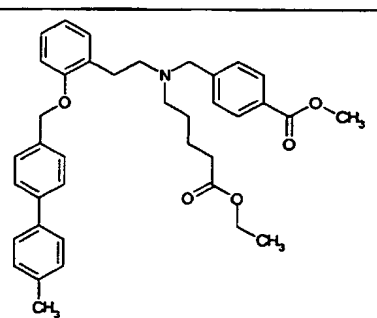
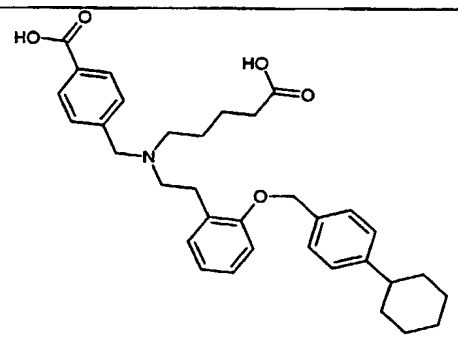
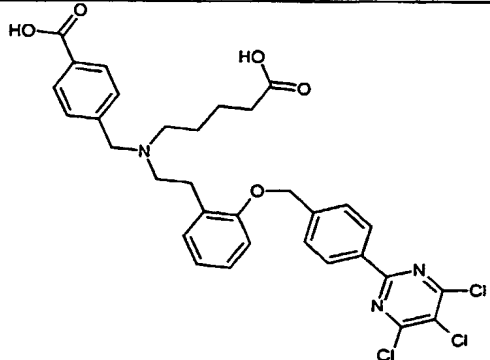
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
49 (aus VII und 6- Bromhexan- säureethylester über Verfahren A)		1.1 (m), 1.4 (m), 2.15 (t), 2.4 (t), 2.6 (m), 2.8 (m), 3.63 (s), 3.80 (s), 4.0(q), 5.10 (s), 6.85 (t), 7.0-7.2 (m), 7.4-7.8 (m), 7.9 (d)
50 (aus 41 über Verfahren E)		504 (M+1), Rt=3.30
51 (aus 42 über Verfahren E)		502 (M+1), Rt=3.34
52 (aus 44 über Verfahren E)		562 (M+1), Rt=3.31

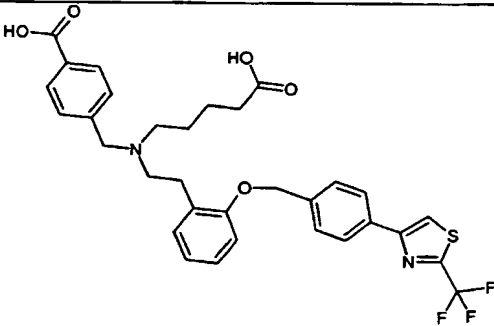
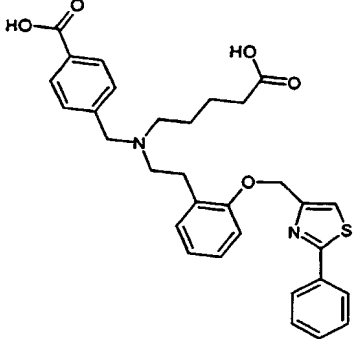
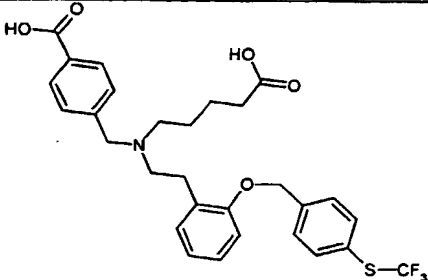
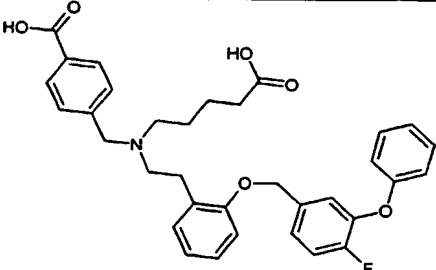
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
53 (aus 43 über Verfahren E)		490 (M+1), Rt=3.34
54 (aus 47 über Verfahren E)		1.0-1.6 (m), 2.2 (t), 2.4 (m), 2.55 (m), 2.60 (m), 3.65 (s), 3.85 (s), 4.05 (q), 6.8-6.9 (m), 7.0-7.2 (m), 7.4 (d), 7.9 (d), 12.5 (br. S)
55 (aus 48 über Verfahren E)		1.0-1.6 (m), 2.2 (t), 2.4 (m), 2.55 (m), 2.60 (m), 3.65 (s), 3.85 (s), 4.05 (q), 6.8-6.9 (m), 7.0-7.2 (m), 7.4 (d), 7.9 (d), 12.5 (br. S)
56 (aus 49 über Verfahren E)		1.2 (m), 1.4 (m), 1.7 (m), 2.1 (t), 3.0-3.3 (m), 4.4 (s), 5.15 (s), 7.0-7.8 (m), 8.0 (d), 12.5 (br. s)

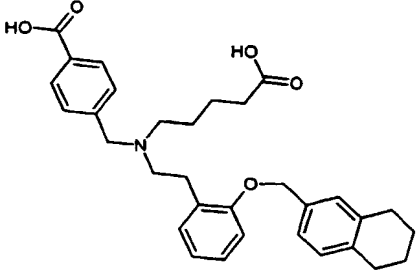
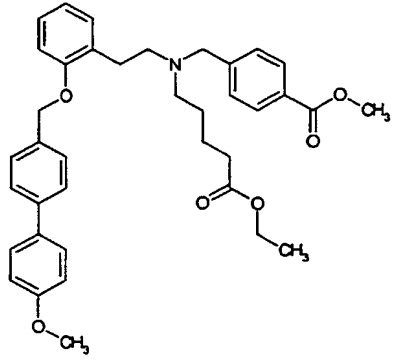
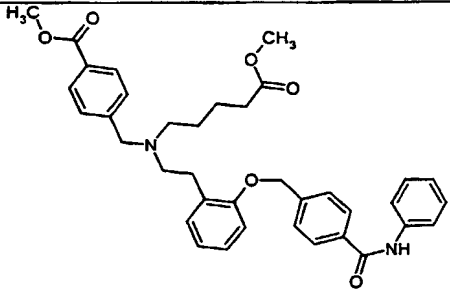
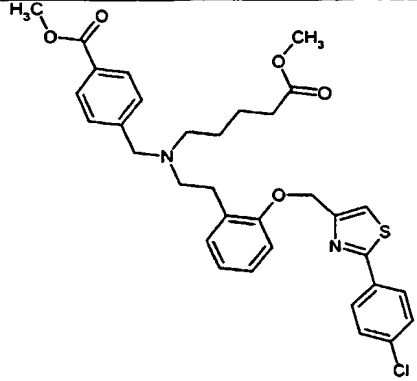
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: $^1\text{H-NMR}$ (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
57 (aus 4 über Verfahren E)		1.4 (m), 2.1 (m), 2.3-2.7 (m), 3.65 (m), 5.05 (s), 7.0-7.8 (m), 12.4 (br. s)
58 (aus I und 4-Cyclohexylbenzylchlorid über Verfahren D)		572 (M+1), Rt=3.43
59 (aus I und 4-(4,5,6-Trichlorpyrimidin-2-yl)benzylchlorid über Verfahren D)		670 (M+1), Rt=3.39
60 (aus I und 4-(2-Trifluormethylthiazol-4-yl)benzylchlorid über Verfahren D)		641 (M+1), Rt=3.79

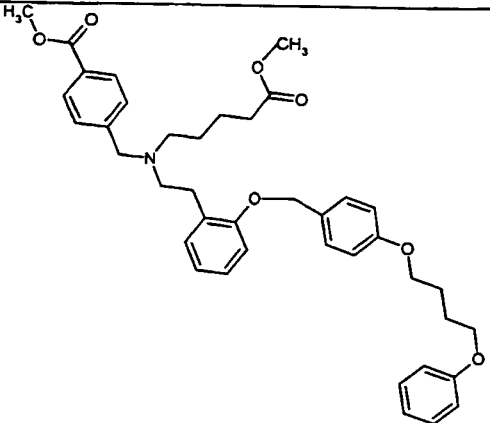
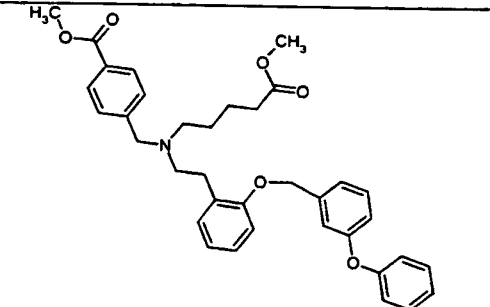
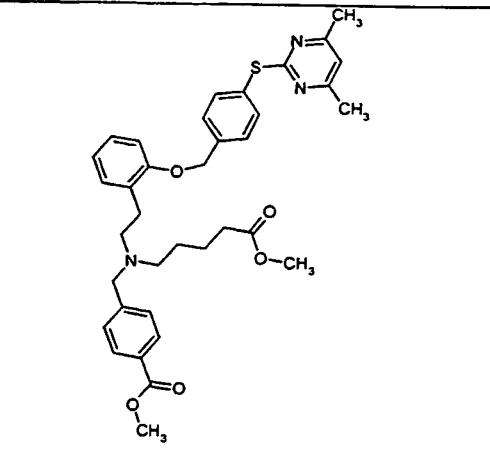
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
<p>61</p> <p>(aus I und 5-(4-Methoxyphenyl)-3-chloromethyl-1,2,4-oxadiazol über Verfahren D)</p>		<p>588 (M+1), Rt=3.45</p>
<p>62</p> <p>(aus I und 2-Phenyl-4-chloromethylthiazol über Verfahren D)</p>		<p>573 (M+1), Rt=3.51</p>
<p>63</p> <p>(aus I und 4-1,2,3-Thiadiazol-4-ylbenzylchlorid über Verfahren D)</p>		<p>574 (M+1), Rt=3.40</p>

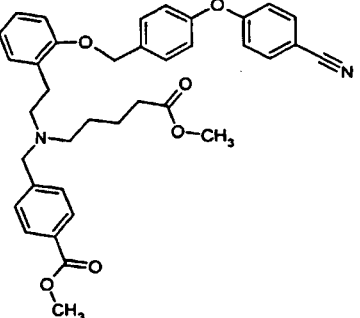
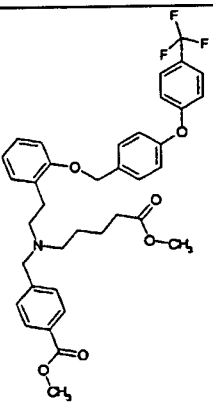
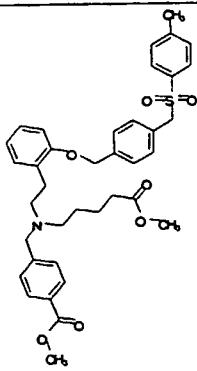
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
<p>64</p> <p>(aus I und 4-Trifluormethyl-mercaptyl-benzylchlorid über Verfahren D)</p>		<p>590 (M+1), Rt=3.74</p>
<p>65</p> <p>(aus I und 4-Fluor-3-phenoxybenzylchlorid über Verfahren D)</p>		<p>600 (M+1), Rt=3.72</p>
<p>66</p> <p>(aus I und 2-Chlormethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin über Verfahren D)</p>		<p>544 (M+1), Rt=3.74</p>
<p>67</p> <p>(aus II und (4-Chlormethyl)-stilben über Verfahren D)</p>		<p>592 (M+1), Rt=3.70</p>

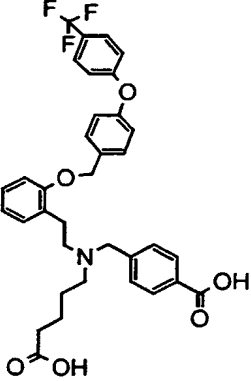
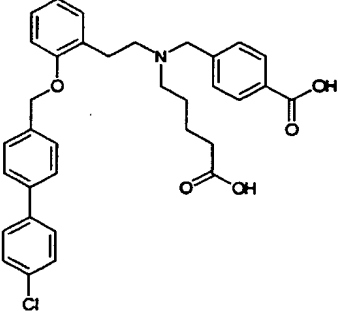
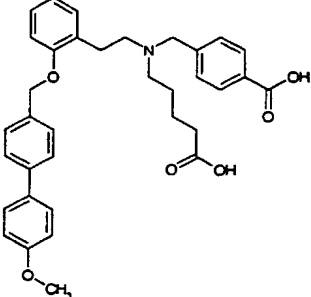
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
68 (aus I und 4-Nitrobenzylchlorid über Verfahren D)		1.1 (m), 1.4 (m), 2.15 (t), 2.4 (t), 2.6 (m), 2.8 (m), 3.63 (s), 3.80 (s), 4.0(q), 5.10 (s), 6.85 (t), 7.0-7.2 (m), 7.4-7.8 (m), 7.9 (d)
69 (aus 4 und 4-Methylphenylboronsäure über Verfahren F)		594 (M+1), Rt=3.39
70 (aus 58 über Verfahren E)		544 (M+1), Rt=3.62
71 (aus 59 über Verfahren E)		643 (M+1), Rt=3.30

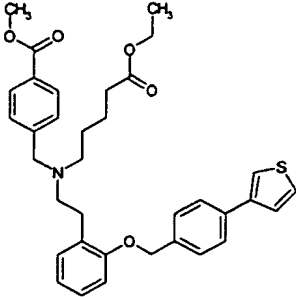
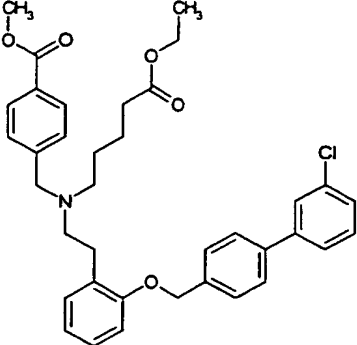
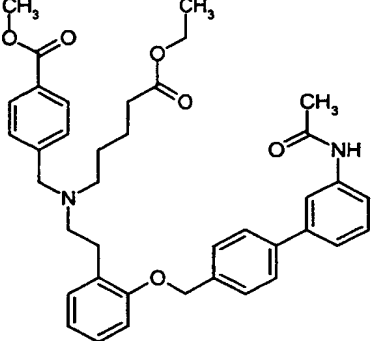
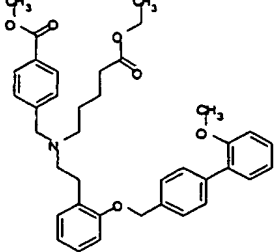
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
72 (aus 60 über Verfahren E)		612 (M+1), Rt=3.47
73 (aus 62 über Verfahren E)		545 (M+1), Rt=3.18
74 (aus 64 über Verfahren E)		562 (M+1), Rt=3.39
75 (aus 65 über Verfahren E)		572 (M+1), Rt=3.40

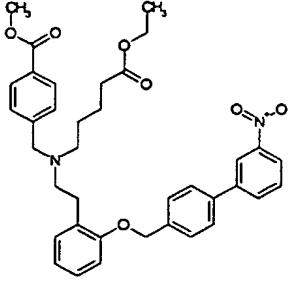
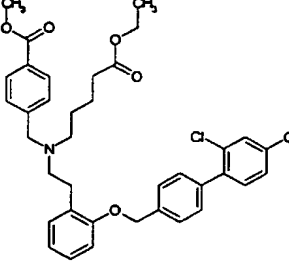
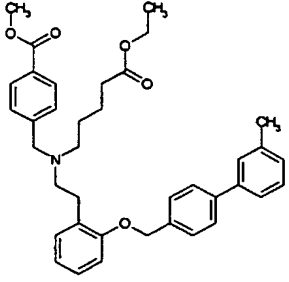
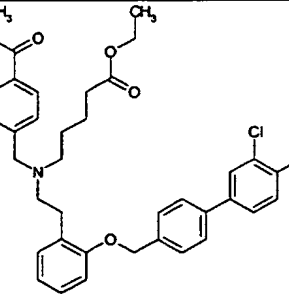
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
76 (aus 66 über Verfahren E)		516 (M+1), Rt=3.38
77 (aus 4 und 4-Methoxyphenylboronsäure über Verfahren F)		610 (M+1), Rt=3.41
78 (aus I und 4-Phenylaminocarbonylbenzylchlorid über Verfahren D)		609 (M+1), Rt=3.39
79 (aus I und 2-(4-Chlorphenyl)4-chlormethylthiazol über Verfahren D)		608 (M+1), Rt=3.43

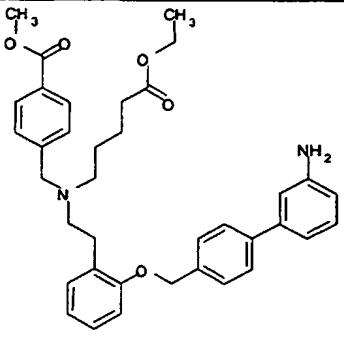
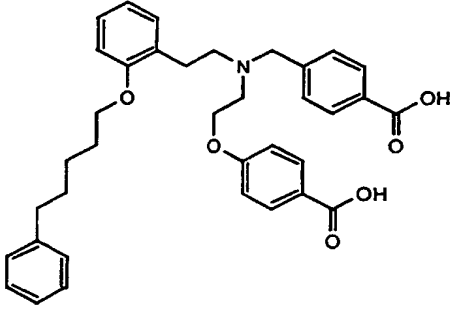
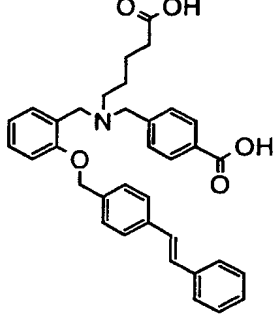
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
<p>80</p> <p>(aus I und 4-Phenoxybutyl-oxybenzylchlorid über Verfahren D)</p>		<p>654 (M+1), Rt=3.45</p>
<p>81</p> <p>(aus I und 3-Phenoxybenzylchlorid über Verfahren D)</p>		<p>582 (M+1), Rt=3.34</p>
<p>82</p> <p>(aus I und 4-(4,6-Dichlorpyrimidin-2-yl)-mercaptobenzylchlorid über Verfahren D)</p>		<p>628 (M+1), Rt= 3.19</p>

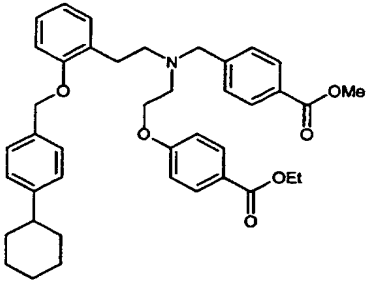
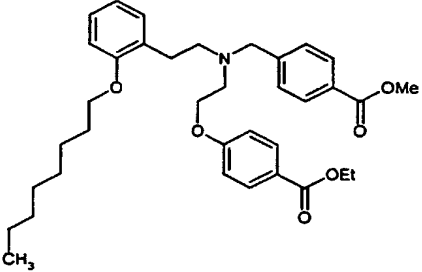
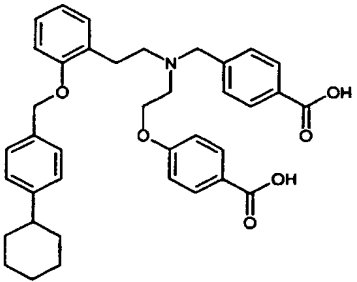
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: $^1\text{H-NMR}$ (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
83 (aus I und 4-(4-Cyanophenoxy)benzylchlorid über Verfahren D)		607 (M+1), Rt=3.22
84 (aus I und 4-(4-Trifluormethylphenoxy)benzylchlorid über Verfahren D)		650 (M+1), Rt= 4.01
85 (aus I und 4-(4-Tolylsulfonylmethylbenzyl)bromid über Verfahren D)		658 (M+1), Rt= 3.85

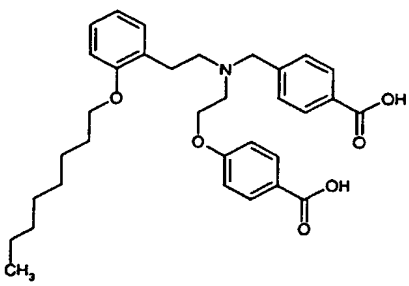
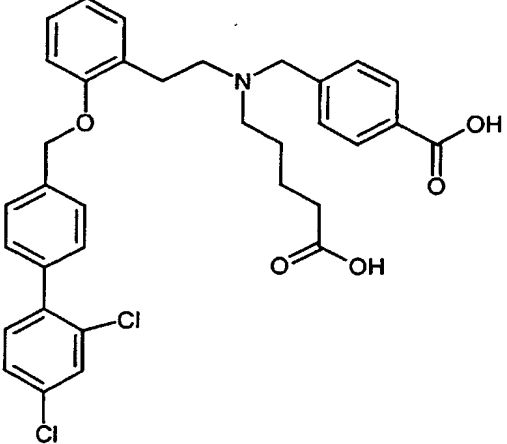
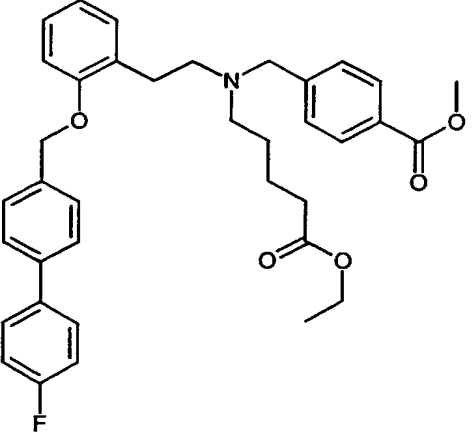
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
86 (aus 84 über Verfahren E)		622 (M+1), Rt= 3.62
87 (aus 5 über Verfahren E)		1.2 (m), 1.4 (m), 1.7 (m), 2.1 (t), 3.0-3.3 (m), 4.4 (s), 5.15 (s), 7.0-7.8 (m), 8.0 (d), 12.5 (br. s)
88 (aus 77 über Verfahren E)		1.2 (m), 1.4 (m), 1.7 (m), 2.1 (t), 3.0-3.3 (m), 3.9 (s), 4.4 (s), 5.15 (s), 7.0-7.8 (m), 8.0 (d), 12.5 (br. s)

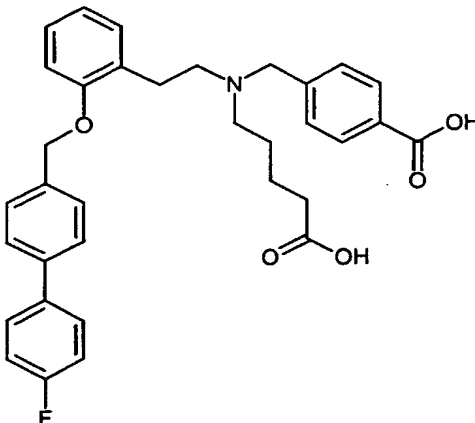
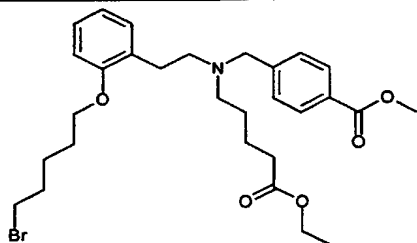
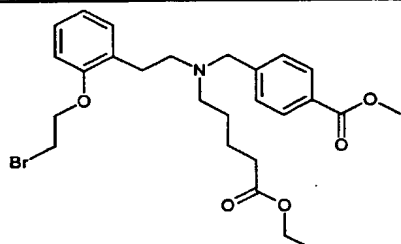
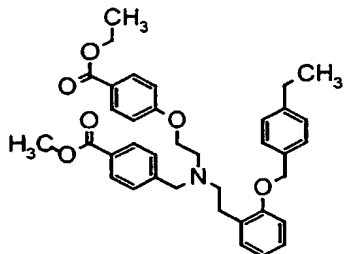
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: $^1\text{H-NMR}$ (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
89 (aus 4 und 3-Thiophenboronsäure über Verfahren F)		586 (M+1), Rt=4.21
90 (aus 4 und 3-Chlorphenylboronsäure über Verfahren F)		615 (M+1), Rt= 4.19
91 (aus 4 und 3-Methylcarbonylaminophenylboronsäure über Verfahren F)		637 (M+1), Rt= 4.30
92 (aus 4 und 2-Methoxyphenylboronsäure über Verfahren F)		610 (M+1), Rt= 4.25

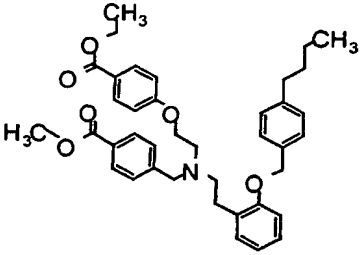
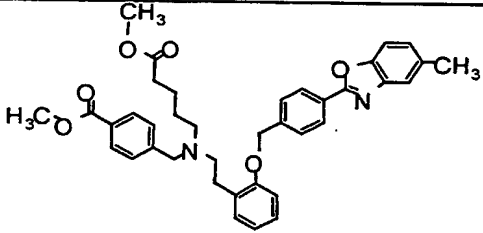
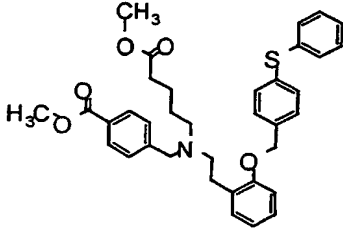
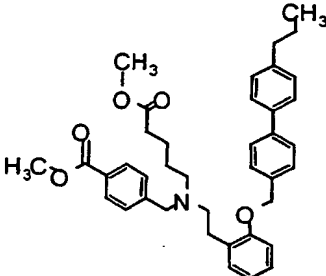
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: $^1\text{H-NMR}$ (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
93 (aus 4 und 3-Nitrophenylboronsäure über Verfahren F)		625 (M+1), Rt= 4.19
94 (aus 4 und 2,4-Dichlorphenylboronsäure über Verfahren F)		649 (M+1), Rt= 4.25
95 (aus 4 und 3-Methylphenylboronsäure über Verfahren F)		594 (M+1), Rt= 4.33
96 (aus 4 und 3-Chlor-4-fluorphenylboronsäure über Verfahren F)		633 (M+1), Rt= 4.23

Beispiel	Struktur	physikalische Daten: $^1\text{H-NMR}$ (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
97 (aus 4 und 3-Aminophenylboronsäure über Verfahren F)		595 (M+1), Rt= 3.23
98 (aus V und 4-(2-Bromomethoxy)benzoesäuremethyl-ester über Verfahren A und E)		582 (M+1), Rt=3.45
99 (aus 67 über Verfahren E)		550 (M+1), Rt= 3.38

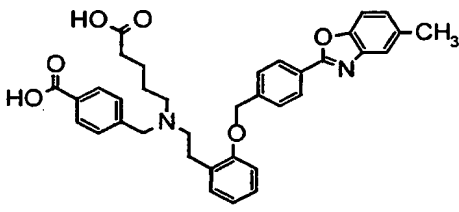
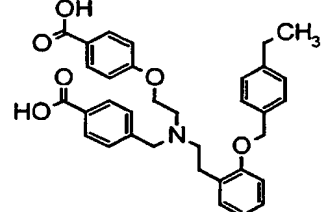
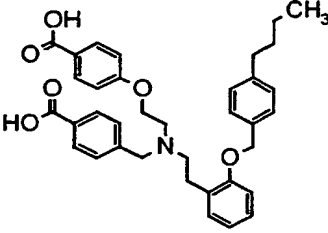
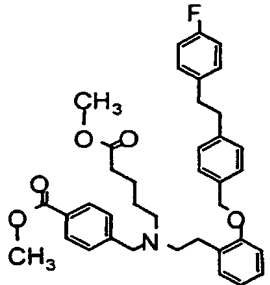
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
<p>100</p> <p>(aus IX und 4-Cyclohexylbenzylchlorid über Verfahren D)</p>		<p>1.30 (t, 3H), 1.50-2.00 (m, 10H), 2.50 (m, 1H), 2.90 (m, 6H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m, 5H), 4.40 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H).</p>
<p>101</p> <p>(aus IX und Octylchlorid über Verfahren D)</p>		<p>0.90 (m, 3H), 1.20-1.80 (m, 15H), 2.80 (s, 4H), 3.00 (t, 3H), 3.80-3.90 (m, 7H), 4.05 (t, 2H), 4.40 (q, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H).</p>
<p>102</p> <p>(aus 100 über Verfahren E)</p>		<p>1.40-1.20 (m, 5H), 1.60-1.90 (m, 5H), 2.40 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.90 (m, 3H), 7.10 (m, 3H), 7.30 (m, 4H), 7.50 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.00 (d, 2H).</p>

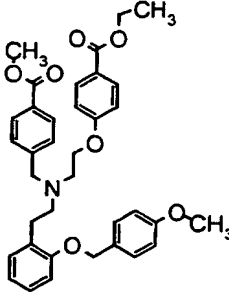
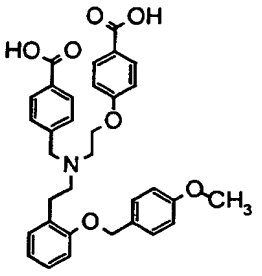
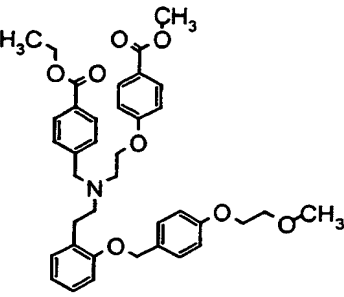
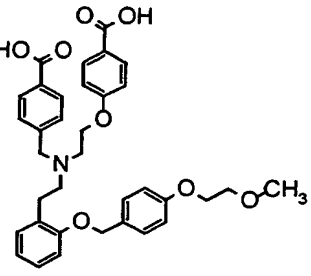
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
103 (aus 101 über Verfahren E)		0.90 (t, 3H), 1.40-1.20 (m, 10H), 1.60 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.30 (m, 4H), 6.90 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.05 (d, 2H).
104 (aus 94 über Verfahren E)		2.37(dd), 2.58(m), 2.72(m), 3.61(s), 5.12(s), 12.3(br.s)
105 (aus 4 und 4- Fluorphenyl- boronsäure über Verfahren F)		1.1 (m), 1.4 (m), 2.15 (t), 2.4 (t), 2.6 (m), 2.8 (m), 3.63 (s), 3.80 (s), 4.0(q), 5.10 (s), 6.85 (t), 7.0-7.2 (m), 7.4-7.8 (m), 7.9 (d)

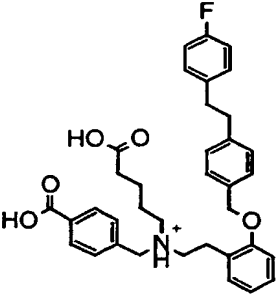
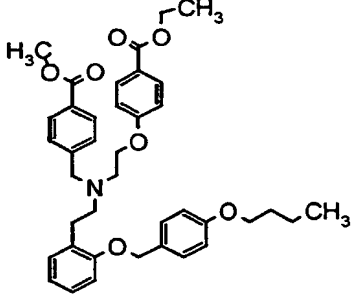
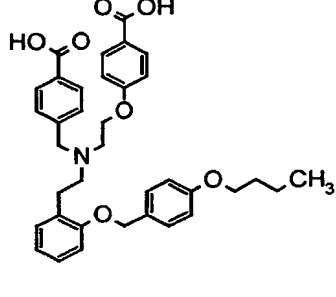
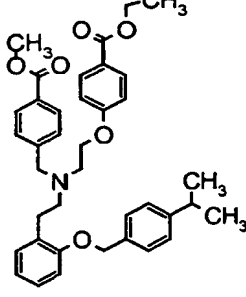
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: $^1\text{H-NMR}$ (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
106 (aus 105 über Verfahren E)		555 (M+1), Rt=3.32
107 (aus I und 1,5-Dibrompentan über Verfahren D)		561 (M+1), Rt=3.53
108 (aus I und 1,2-Dibromethan über Verfahren D)		519 (M+1), Rt=3.65
109 (Aus IX und 4-Ethylbenzylchlorid über Verfahren D)		1.30 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 2.50 (q, 2H), 2.90 (m, 6H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m, 5H), 4.30 (q, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10- 7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H).

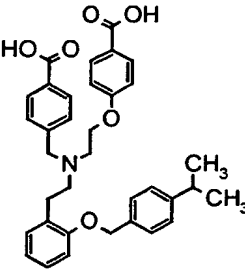
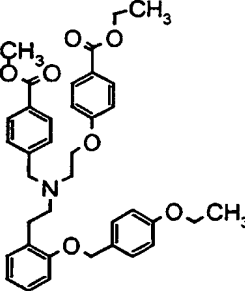
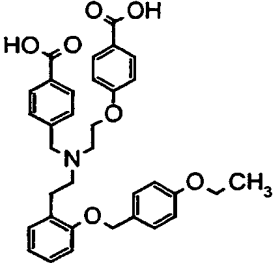
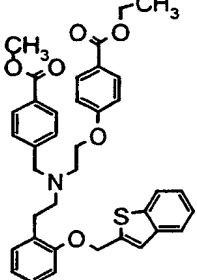
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
110 (Aus IX und 4-Butylbenzylchlorid über Verfahren D)		1.30 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.50 (m, 4H), 2.50 (m, 2H), 2.90 (m, 6H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m, 5H), 4.30 (q, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H).
111 (Aus I und 2-[4-(Chlormethyl)phenyl]-5-methyl-1,3-benzoxazol über Verfahren D)		1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.70 (m, 9H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 11H), 7.90 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)
112 (Aus I und 4-Phenylthiobenzylchlorid über Verfahren D)		1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.70 (m, 6H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 15H), 7.90 (d, 2H)
113 (Aus X und 4-(Chloromethyl)-4'-propyl-1,1'-biphenyl über Verfahren D)		1.00 (t, 3H), 1.70 (m, 6H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (d, 2H)

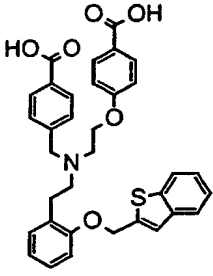
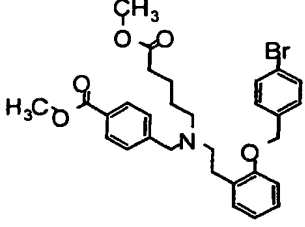
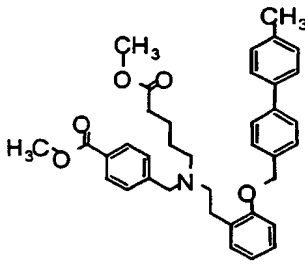
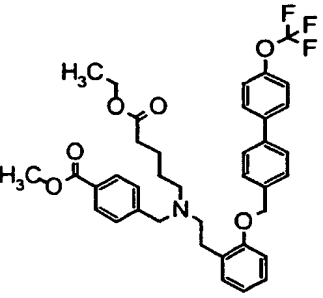
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
114 (Aus I und 4-(Chloromethyl)-4'-propyl-1,1'-biphenyl über Verfahren D)		1.00 (m, 6H), 1.70 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.00 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (d, 2H)
115 (Aus 114 über Verfahren E)		1.00 (t, 3H), 1.70 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50-2.80 (m, 8H), 3.60 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.90 (m, 16H)
116 (Aus 113 über Verfahren E)		1.00 (t, 3H), 1.70 (m, 6H), 2.20 (m, 2H), 2.50-2.80 (m, 8H), 3.40 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.90 (m, 16H), 12.0 (bs, 2H)
117 (Aus 112 über Verfahren E)		1.40 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.50-2.80 (m, 6H), 3.40 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.90 (m, 17H)

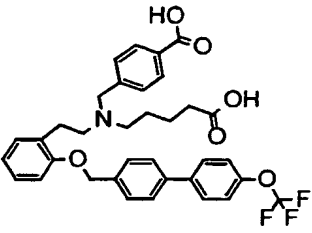
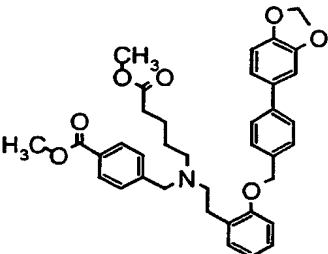
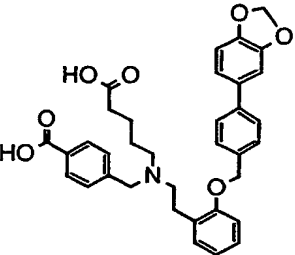
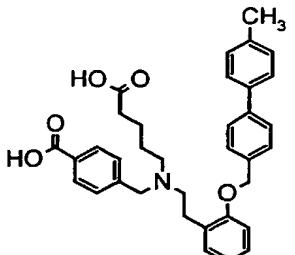
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
118 (Aus 111 über Verfahren E)		1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (s, 3H), 3.20 (m, 6H), 4.20 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 11H), 7.90 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)
119 (Aus 109 über Verfahren E)		1.20 (t, 3H), 2.50 (q, 2H), 3.30 (m, 6H), 4.20 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-8.00 (m, 16H).
120 (Aus 110 über Verfahren E)		1.00 (t, 3H), 1.50 (m, 4H), 2.50 (m, 2H), 3.30 (m, 6H), 4.20 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-8.00 (m, 16H).
121 (Aus I und 1- (Chlormethyl)- 4-[2-(4-fluor- phenyl)ethyl]- benzol über Verfahren D)		1.50 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.90 (m, 6H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (d, 2H)

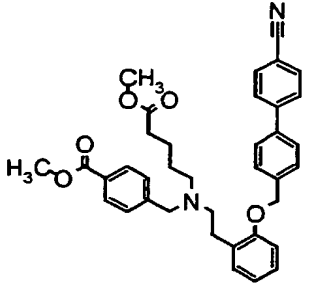
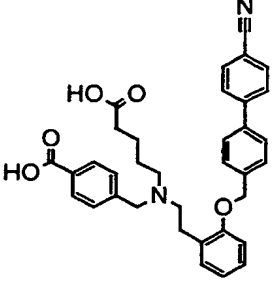
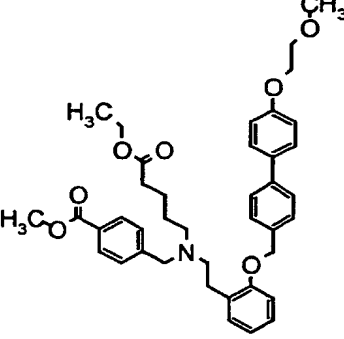
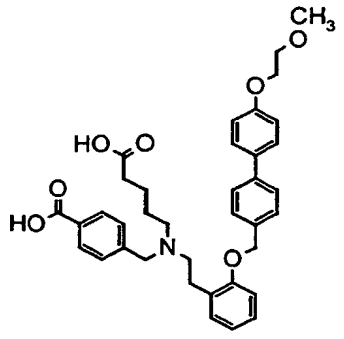
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: $^1\text{H-NMR}$ (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
122 (Aus IX und 4-Methoxybenzylchlorid über Verfahren D)		1.40 (t, 3H), 2.90 (m, 6H), 3.70 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m, 5H), 4.30 (q, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-7.40 (m, 12H), 8.00 (m, 4H).
123 (Aus 122 über Verfahren E)		3.00 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.30 (m, 4H), 4.90 (s, 2H), 6.70-7.40 (m, 12H), 8.00 (m, 4H).
124 (Aus IX und 4-Methoxyethoxybenzylchlorid über Verfahren D)		1.40 (t, 3H), 2.90 (m, 6H), 3.40 (s, 3H), 3.70-4.10 (m, 11H), 4.30 (q, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-7.40 (m, 12H), 8.00 (m, 4H).
125 (Aus 124 über Verfahren E)		3.00 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.50 (m, 6H), 4.00 (m, 2H), 4.30 (m, 4H), 4.90 (s, 2H), 6.70-7.40 (m, 12H), 8.00 (m, 4H).

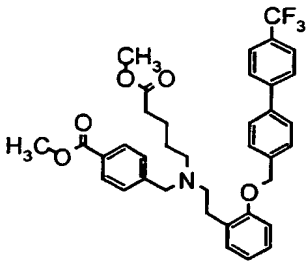
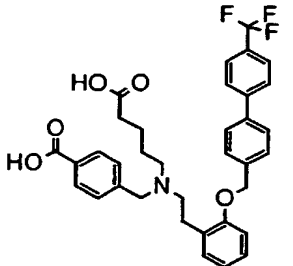
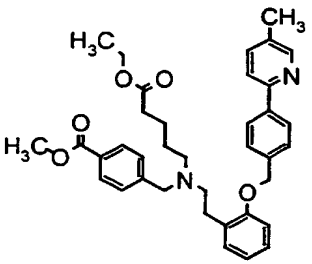
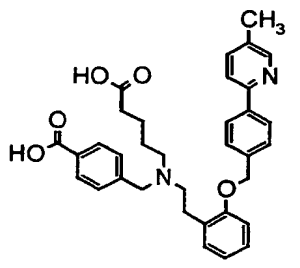
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
126 (Aus 121 über Verfahren E)	 <chem>[Cl-].[NH+](Cc1ccc(cc1)C(=O)O)(Cc2ccc(cc2)Cc3ccc(F)cc3)Cc4ccc(cc4)CO</chem>	1.50 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 3.20 (m, 10H), 4.40 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (d, 2H)
127 (Aus IX und 4-Butoxybenzylchlorid über Verfahren D)	 <chem>COC(=O)c1ccc(cc1)CN(Cc2ccc(cc2)OC(=O)OC)c3ccc(cc3)Oc4ccc(cc4)OCCCO</chem>	1.50 (m, 10H), 2.90 (m, 6H), 3.95 (m, 9H), 4.30 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-7.40 (m, 12H), 8.00 (m, 4H).
128 (Aus 127 über Verfahren E)	 <chem>OC(=O)c1ccc(cc1)CN(Cc2ccc(cc2)C(=O)O)c3ccc(cc3)Oc4ccc(cc4)OCCCO</chem>	1.20 (m, 5H), 1.70 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.80 (m, 4H), 4.30 (m, 4H), 4.90 (s, 2H), 6.70-7.40 (m, 12H), 8.00 (m, 4H).
129 (Aus IX und 4-Isopropylbenzylchlorid über Verfahren D)	 <chem>COC(=O)c1ccc(cc1)CN(Cc2ccc(cc2)OC(=O)OC)c3ccc(cc3)Oc4ccc(cc4)C(C)C</chem>	1.20 (d, 6H), 1.40 (t, 3H), 2.70 (m, 7H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m, 5H), 4.30 (q, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H).

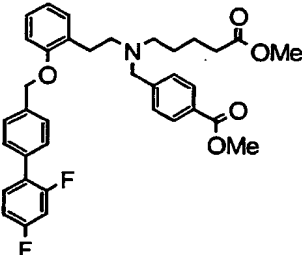
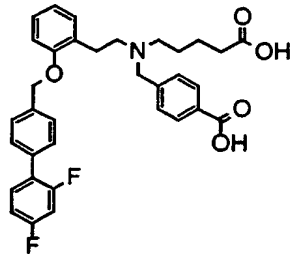
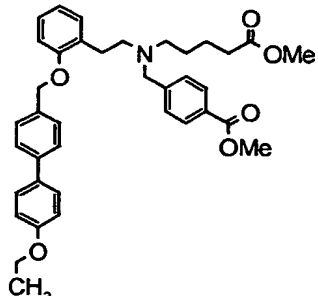
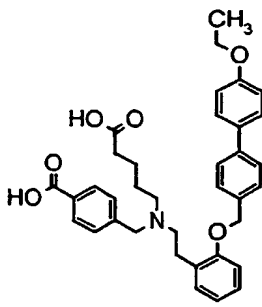
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
130 (Aus 129 über Verfahren E)		1.20 (d, 6H), 2.70 (m, 1H), 3.30 (m, 6H), 4.20 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-8.00 (m, 16H).
131 (Aus IX und 4-Ethoxybenzylchlorid über Verfahren D)		1.40 (m, 6H), 2.70 (m, 6H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m, 7H), 4.30 (q, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H).
132 (Aus 131 über Verfahren E)		1.30 (m, 3H), 2.80 (m, 6H), 4.00 (m, 6H), 4.90 (s, 2H), 6.70-8.00 (m, 16H).
133 (Aus X und 2-(Chlormethyl)-1-benzothio-phen über Verfahren D)		624 (M+1)

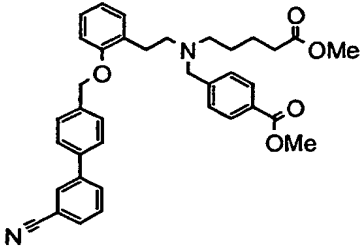
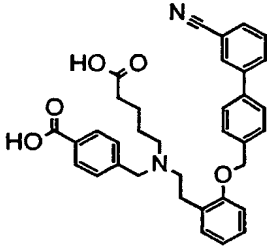
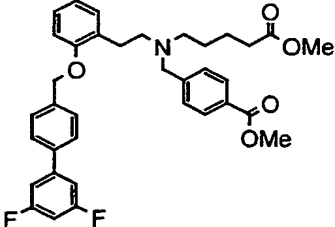
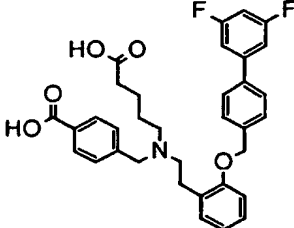
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
134 (Aus 133 über Verfahren E)		582 (M+1)
135 (Aus X und 4-Brombenzylbromid über Verfahren D)		1.70 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80- 7.60 (m, 10H), 7.90 (d, 2H)
136 (Aus 135 und 4-Methylphenylboronsäure über Verfahren F)		580 (M+1)
137 (Aus I und 4-(Chlormethyl)- 4'-trifluoromethoxyphenyl über Verfahren D)		1.70 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80- 7.60 (m, 14H), 7.90 (d, 2H)

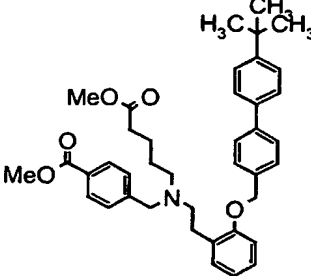
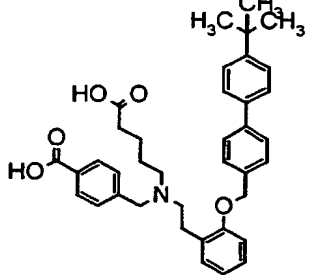
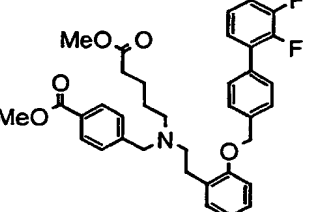
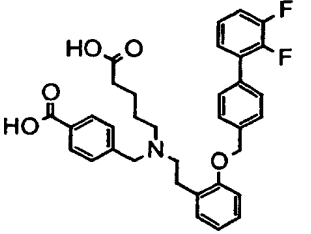
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
138 (Aus 137 über Verfahren E)		1.70 (m, 4H), 2.20-3.00 (m, 8H), 3.60 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.90 (m, 16H), 12.0 (bs, 2H)
139 (Aus 135 und 1,3-Benzodioxol-5-yl-boronsäure über Verfahren F)		610 (M+1), Rt=3.51 ³⁾
140 (Aus 139 über Verfahren E)		582 (M+1)
141 (Aus 136 über Verfahren E)		552 (M+1)

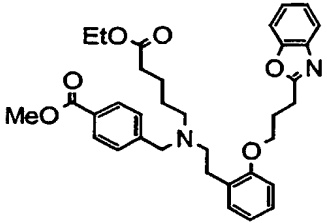
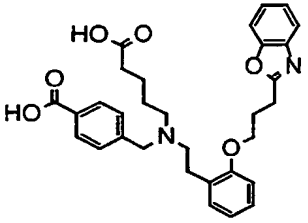
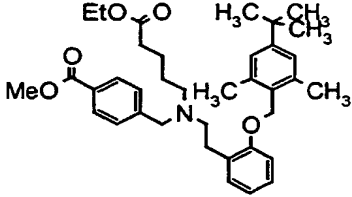
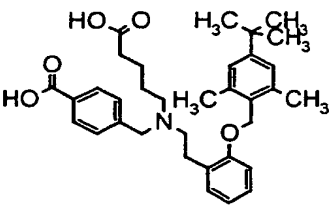
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
142 (Aus 135 und 4-Cyano- benzylboron- säure über Verfahren F)		591 (M+1), Rt=3.42 ³⁾
143 (Aus 142 über Verfahren E)		563 (M+1)
144 (Aus I und 4- (Chloromethyl)- -4'-methoxy- ethoxythoxy- phenyl über Verfahren D)		1.70 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 4.20 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-8.00 (m, 16H)
145 (Aus 144 über Verfahren E)		1.70 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 3.00-3.50 (m, 11H), 3.70 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80- 7.90 (m, 16H)

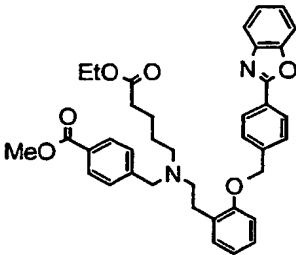
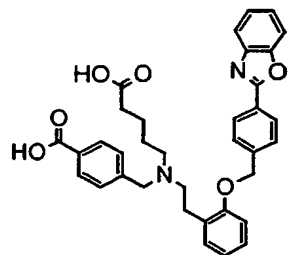
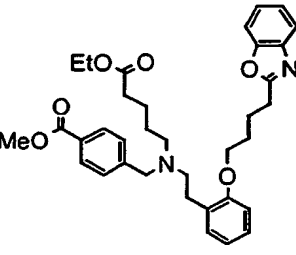
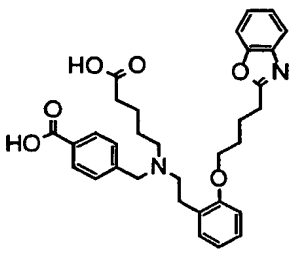
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
146 (Aus 135 und 4-Trifluormethylphenylboronsäure über Verfahren F)		1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (d, 2H)
147 (Aus 146 über Verfahren E)		1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 3.10 (m, 4H), 3.30 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.80 (m, 14H), 8.00 (d, 2H)
148 (Aus I und 2-[4-(Chlormethyl)phenyl]-5-methylpyridin über Verfahren D)		1.20 (t, 3H), 1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 10H), 7.90 (m, 4H), 8.50 (m, 1H)
149 (Aus 148 über Verfahren E)		553 (M+1), Rt=2.29

Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
150 (Aus 135 und 2,4-Difluor- phenylboron- säure über Verfahren F)		1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 13H), 7.90 (m, 2H)
151 (Aus 150 über Verfahren E)		574 (M+1), Rt=3.24
152 (Aus 135 und 4-Ethoxy- phenylboron- säure über Verfahren F)		1.60 (m, 7H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80- 7.60 (m, 14H), 7.90 (m, 2H)
153 (Aus 152 über Verfahren E)		1.50 (m, 7H), 2.20 (t, 2H), 3.40 (m), 4.10 (q, 2H), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-7.80 (m, 14H), 8.00 (d, 2H)

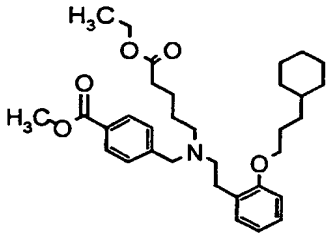
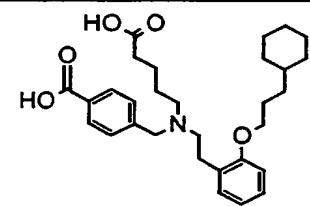
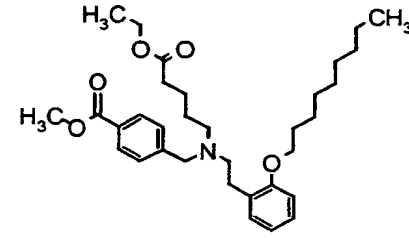
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
154 (Aus 135 und 3-Cyano-phenylboron-säure über Verfahren F)		1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.70-8.20 (m, 16H)
155 (Aus 154 über Verfahren E)		1.50 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 3.40 (m), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-8.20 (m, 16H)
156 (Aus 135 und 3,5-Difluor-phenylboron-säure über Verfahren F)		1.50 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 13H), 7.90 (m, 2H)
157 (Aus 156 über Verfahren E)		1.50 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 3.40 (m), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-8.20 (m, 15H)

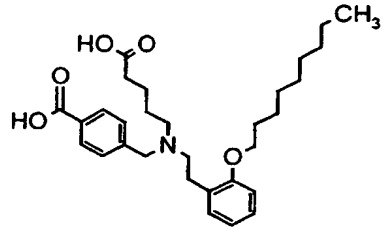
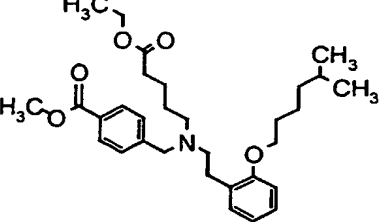
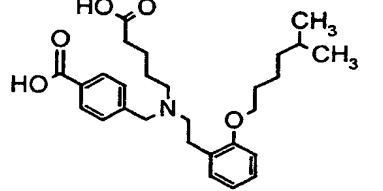
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
158 (Aus 135 und 4-Tertbutylphenylboronsäure über Verfahren F)		1.40 (s, 9H), 1.50 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (m, 2H)
159 (Aus 158 über Verfahren E)		1.30 (s, 9H), 1.50 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 3.40 (m), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-8.20 (m, 16H)
160 (Aus 135 und 2,3-Difluorphenylboronsäure über Verfahren F)		602 (M+1), Rt=3.56 ³⁾
161 (Aus 160 über Verfahren E)		1.50 (m, 4H), 2.00-3.50 (m), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-8.20 (m, 15H)

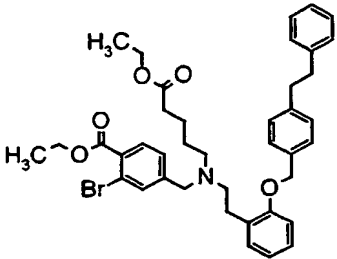
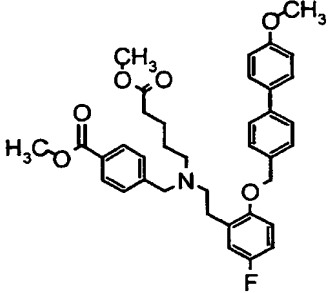
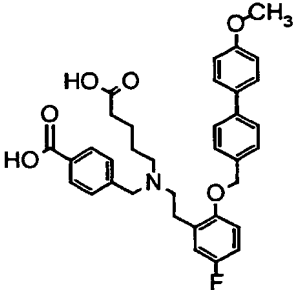
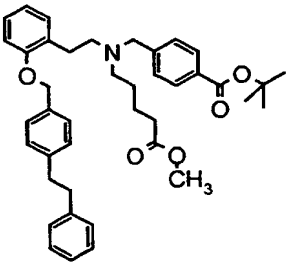
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: $^1\text{H-NMR}$ (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
162 (Aus X und 2-(3-Chlorpropyl)-1,3-benzoxazol über Verfahren D)		1.40 (t, 3H), 1.50 (m, 6H), 2.20-2.80 (m, 10H), 3.60 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (m, 4H), 6.80-8.00 (m, 12H)
163 (Aus 162 über Verfahren E)		531 (M+1), Rt=2.95 ³⁾
164 (Aus X und 4-Tertbutyl-2,6-dimethylbenzylchlorid über Verfahren D)		1.40 (m, 16H), 2.10 (m, 2H), 2.30 (m, 8H), 2.60 (m, 4H), 2.80 (m), 3.50 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.90-7.40 (m, 8H), 7.90 (d, 2H)
165 (Aus 164 über Verfahren E)		1.30 (s, 9H), 1.50 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.80 (m), 3.90 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.90-7.40 (m, 8H), 7.90 (d, 2H)

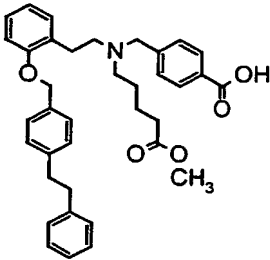
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: $^1\text{H-NMR}$ (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
166 (Aus X und 2-[4-(Chlor-methyl)phen-yl]-1,3-benz-oxazol über Verfahren D)		1.20 (t, 3H), 1.50 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.80 (m, 12H), 7.90 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)
167 (Aus 166 über Verfahren E)		579 (M+1), Rt=3.42
168 (Aus X und 2-(3-Chlorbutyl)-1,3-benzoxazol über Verfahren D)		587 (M+1), Rt=3.44 ³⁾
169 (Aus 168 über Verfahren E)		545 (M+1), Rt=3.19

Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
170 (Aus X und (Bromomethyl)cyclohexan über Verfahren D)		1.00-1.70 (m, 18H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.90 (d, 2H)
171 (Aus 170 über Verfahren E)		1.00 (m, 2H), 1.30 (m, 4H), 1.70 (m, 9H), 2.20 (t, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.70 (d, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)
172 (Aus X und (Bromoethyl)- cyclohexan über Verfahren D)		1.00-1.70 (m, 20H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (m, 5H), 4.10 (q, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.90 (d, 2H)
173 (Aus 172 über Verfahren E)		1.00 (m, 2H), 1.20 (m, 2H), 1.40 (m, 1H), 1.70 (m, 10H), 1.90 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 4.00 (t, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.80 (m, 2H),

Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
		7.20 (m, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)
174 (Aus X und (Bromopropyl)cyclohexan über Verfahren D)		0.80-1.70 (m, 22H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (m, 5H), 4.10 (q, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.90 (d, 2H)
175 (Aus 174 über Verfahren E)		1.00 (m, 2H), 1.30 (m, 7H), 1.70 (m, 8H), 1.90 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 3.90 (t, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)
176 (Aus X und Nonylbromid über Verfahren D)		0.80 (t, 3H), 1.20-1.70 (m, 21H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (m, 5H), 4.10 (q, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.90 (d, 2H)

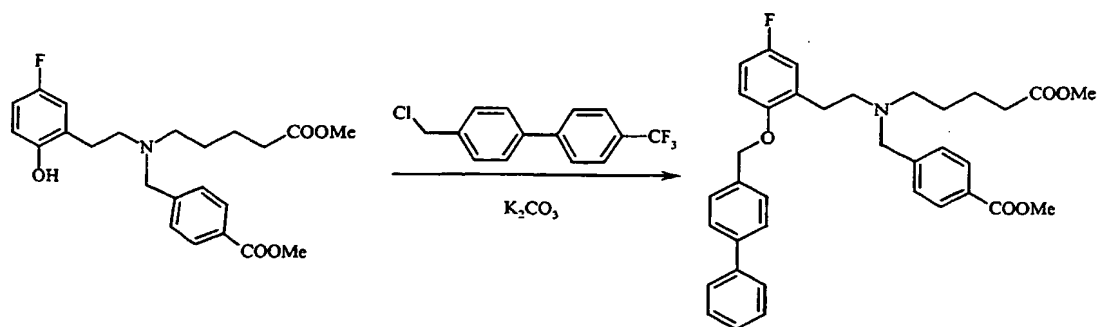
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
177 (Aus 176 über Verfahren E)		0.90 (t, 3H), 1.30 (m, 12H), 1.70 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 3.90 (t, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)
178 (Aus X und 5-Methylhexylbromid über Verfahren D)		0.90 (d, 6H), 1.10-1.70 (m, 14H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (m, 5H), 4.10 (q, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.90 (d, 2H)
179 (Aus 178 über Verfahren E)		0.90 (d, 6H), 1.20 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.70 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 3.90 (t, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)

Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
180 (Aus XI und 1-(Chlormethyl)-4-(2-phenylethyl)benzol über Verfahren D)		1.50 (m, 8H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.60-3.00 (m, 8H), 3.60 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 4.40 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.60 (m, 2H)
181 (Aus XII und 4-(Chlormethyl)-4'-methoxy-1,1'-biphenyl über Verfahren D)		1.00 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.00 (m, 5H), 7.40 (m, 4H), 7.50 (m, 4H), 7.90 (d, 2H)
182 (Aus 181 über Verfahren E)		1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 3.00 (m, 6H), 3.80 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.00 (m, 5H), 7.50 (m, 8H), 8.00 (d, 2H)
183 (Aus XIII und 5-Bromvaleriansäuremethylester)		1.50 (m, 13H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.60-3.00 (m, 8H), 3.60 (m, 5H), 4.40 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 15H),

Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
analog I.2)		7.80 (m, 2H)
184 (Aus 183 mit Trifluoressig- säure)		580 (M+1), Rt=3.87

- 1) NMR-Bedingungen: d₆-DMSO, 300 MHz
- 2) LC/MS-Bedingungen: Säule: Symmetry C18 2,1*150 mm; Eluent: Acetonitril/0,6 g HCl 30%ig/H₂O; Gradient: 10 % Acetonitril bis 90 % Acetonitril; Fluss: 0,6 ml/min; Detektor: UV 210 nm
- 3) LC/MS-Bedingungen: Säule: Symmetry C18 2,1*150 mm; Eluent: Acetonitril/H₂O (0,1% Ameisensäure); Gradient: 10 % Acetonitril bis 90 % Acetonitril; Fluss: 0,5 ml/min; Detektor: UV 210 nm

Beispiel 185: 4-{{(2-{{(5-Fluor-2-{{(4'-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)methoxy}}phenyl}}-ethyl)(5-methoxy-5-oxopentyl)amino)methyl}benzoesäuremethylester

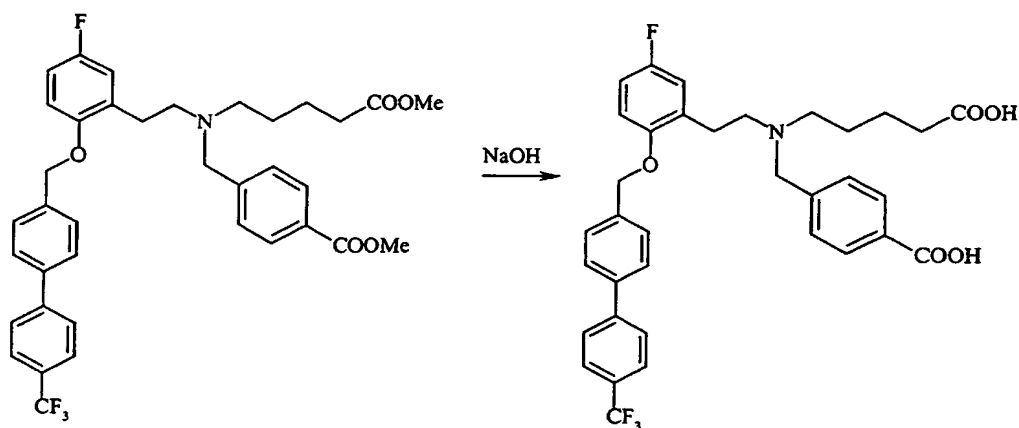


447 mg (0,93 mmol) 4-({(5-Methoxy-5-oxopentyl)[2-(5-fluor-2-hydroxyphenyl)-ethyl]amino}methyl)benzoesäuremethylester aus Bsp. XII und 277 mg (1,02 mmol) 4-(Chlormethyl)-4'-(trifluormethyl)-1,1'-biphenyl werden in 10 ml Acetonitril gelöst. 455 mg (1,40 mmol) Cäsiumcarbonat und eine Spatelspitze Kaliumiodid werden zugegeben und die Mischung wird 48 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Suspension wird filtriert, eingengt, und der Rückstand wird über Silicagel Cayclohexan:Essigester (5:1) chromatographiert.

Ausbeute: 447 mg (73,6% d. Th.)

¹H-NMR (d6-DMSO, 300 MHz): 1.00 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.00 (m, 3H), 7.30 (d, 4H), 7.40 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.70 (m, 4H), 7.90 (d, 2H).

Beispiel 186: 4-[[[4-Carboxybutyl)(2-{5-fluoro-2-[(4'-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)-methoxy]phenyl}ethyl)amino]methyl}benzoesäure

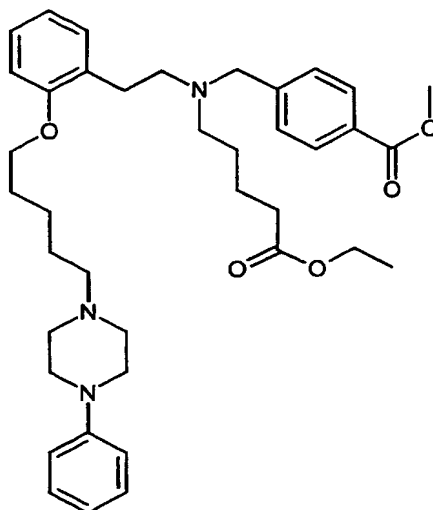


0,45 g (0,69 mmol) 4-[[[2-{5-Fluor-2-[(4'-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)methoxy]-phenyl}ethyl)(5-methoxy-5-oxopentyl)amino]methyl}benzoesäuremethylester aus Bsp. 185 werden in 8 ml Methanol gelöst. 0,5 ml Natronlauge (45%) und 1,5 ml Dichlormethan werden zugegeben, und die Lösung wird 8 Stunden bei RT gerührt. Die Reaktion wird mit Ethylether extrahiert, die wässrige Phase wird mit Schwefelsäure sauer gestellt, mit Essigester extrahiert, über Extrelut filtriert und eingengt.

Ausbeute: 245 mg (57,3% d.Th.)

¹H-NMR: (300 MHz, MeOD): 1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 3.00 (m, 4H), 3.20 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.00 (m, 3H), 7.50 (m, 4H), 7.70 (m, 6H), 7.90 (d, 2H).

Beispiel 187: Methyl 4-[[[5-ethoxy-5-oxopentyl)(2-[[5-(4-phenylpiperazino)-pentyl]-oxy]phenethyl)amino] methyl}benzoat

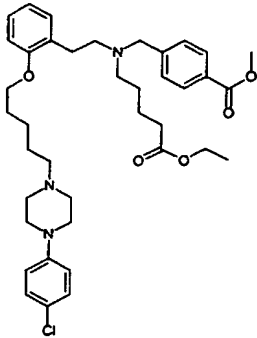
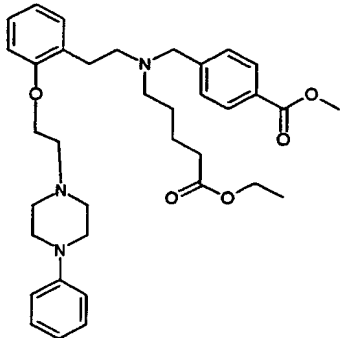
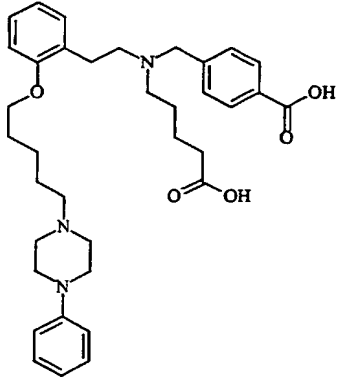


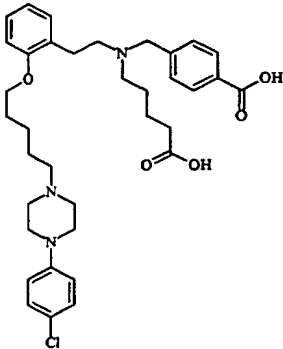
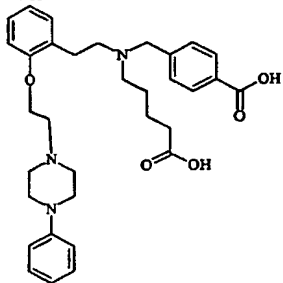
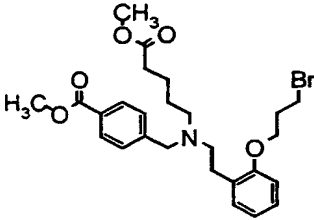
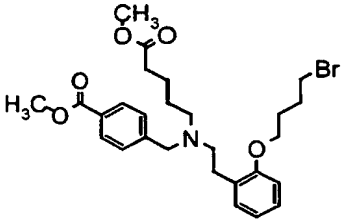
200.0 mg (0.355 mmol) Methyl-4-[[[2-[(5-bromopentyl)oxy]phenethyl}(5-ethoxy-5-oxopentyl)amino] methyl}benzoat aus Bsp. 107, 69.21 mg N-Phenylpiperazin und 71.95 mg (0.711 mmol) Triethylamin werden in 2 ml Tetrahydrofuran 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wird mit Wasser gewaschen, eingeeengt und über Kieselgel mit Essigester/Methanol 10/1 als Laufmittel chromatographiert.

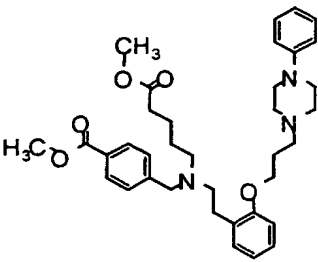
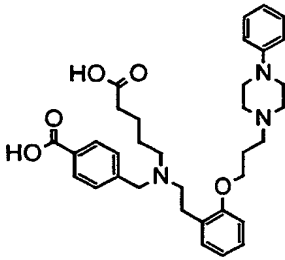
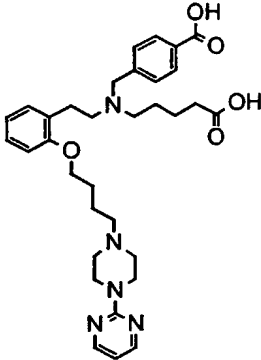
Ausbeute: 66.0 mg (28.83 % der Theorie)

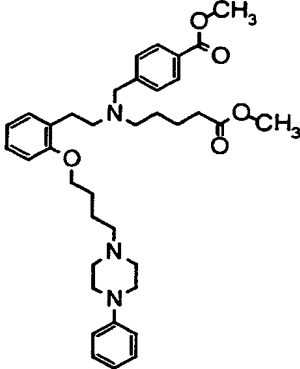
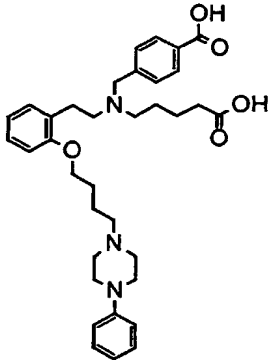
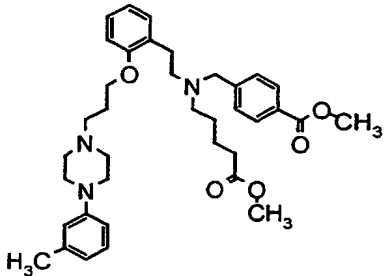
^1H -NMR (300 MHz, d^6 -DMSO): δ = 1.12 (t, 3H), 1.44 (m, 8H), 1.65 (m, 2H), 2.35 (m, 4H), 2.45 (m, 4H), 2.55 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 3.10 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.88 (t, 2H), 4.05 (m, 2H), 6.70-6.90 (m, 5H), 7.0-7.2 (m, 4H), 7.4 (d, 2H), 7.8 (d, 2H).

Auf analoge Weise können erhalten werden:

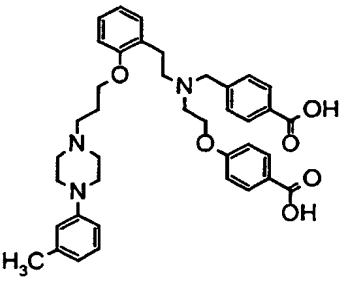
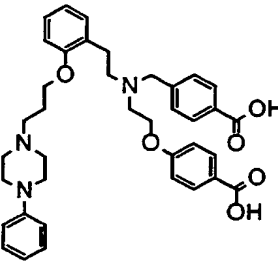
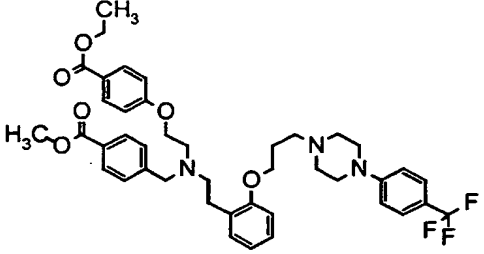
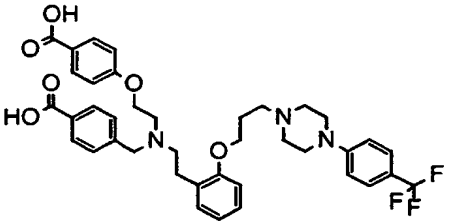
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
188 (aus 107 und N-(4-Chlor-phen-yl)piperazin)		679 (M+1), Rt=3.60
189 (aus 108 und N-Phenyl-piperazin)		602 (M+1), Rt=3.60
190 (aus 187 über Verfahren E)		601 (M+1), Rt=2.43

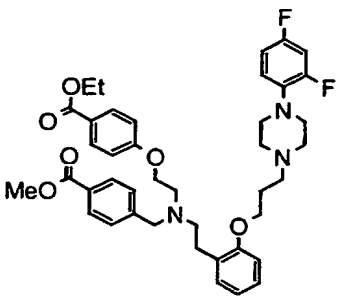
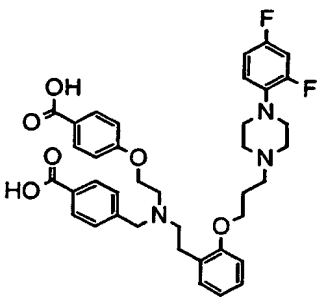
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: $^1\text{H-NMR}$ (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
191 (aus 188 über Verfahren E)		635 (M+1), Rt=2.58
192 (aus 189 über Verfahren E)		559 (M+1), Rt=2.11
193 (Aus I und 1,3-Dibrom- propan über Verfahren D)		1.50 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 2.70 (m, 6H), 3.50 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 4.00 (t, 2H), 6.80-7.40 (m, 6H), 7.90 (d, 2H)
194 (Aus I und 1,3-Dibrom- butan über Verfahren D)		1.50 (m, 4H), 1.90 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (m, 5H), 6.80-7.40 (m, 6H), 7.90 (d, 2H)

Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
195 (Aus 193 und N-Phenyl- piperazin)		1.50 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 2.70 (m, 8H), 3.10 (m, 8H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 4.00 (t, 2H), 6.80-7.40 (m, 11H), 7.90 (d, 2H)
196 (Aus 195 über Verfahren E)		574 (M+1)
197 (Aus 194 und N-2-Pyrimidin- piperazin und über Verfahren E)		1.50-2.80 (m, 20H), 3.60 (s, 2H), 3.80 (m, 6H), 4.00 (t, 2H), 6.50-7.40 (m, 7H), 7.90 (d, 2H), 8.20 (d, 2H)

Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
198 (Aus 194 und N-Phenyl- piperazin)		1.50 (m, 8H), 2.20 (t, 2H), 2.70 (m, 12H), 3.10 (m), 3.60 (m, 5H), 4.00 (m, 5H), 6.80-7.40 (m, 11H), 7.90 (d, 2H)
199 (Aus 198 über Verfahren E)		1.50 (m, 8H), 2.20 (t, 2H), 2.80-2.50 (m, 12H), 3.20 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 4.00 (t, 2H), 6.80-7.40 (m, 11H), 7.90 (d, 2H)
200 (Aus 193 und N-2-Methyl- phenylpiper- azin)		1.50-3.20 (m), 3.60 (m, 5H), 4.00 (m, 5H), 6.80- 7.40 (m, 10H), 7.90 (d, 2H)

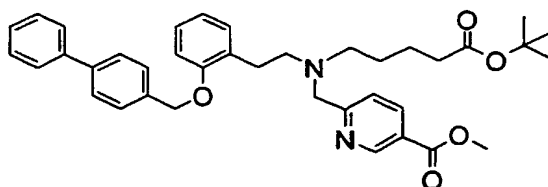
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
201 (Aus 200 über Verfahren E)		1.50 (m, 6H), 2.20 (m, 5H), 2.80-2.50 (m), 3.20 (m), 3.60 (s, 2H), 4.00 (t, 2H), 6.80-7.40 (m, 10H), 7.90 (d, 2H)
202 (Aus 194 und Piperidin)		1.50 (m, 14H), 2.80-2.10 (m, 14H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (m, 5H), 6.80-7.40 (m, 6H), 7.90 (d, 2H)
203 (Aus 202. über Verfahren E)		1.50 (m, 14H), 2.80-2.10 (m, 14H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (t, 2H), 6.80-7.40 (m, 6H), 7.90 (d, 2H)
204 (Aus IX und 1,3-Dibrom- propan über Verfahren D)		1.30 (t, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.00 (t, 2H), 3.50 (t, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.00 (m, 4H), 4.30 (q, 2H), 6.80-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H).

Beispiel	Struktur	physikalische Daten: $^1\text{H-NMR}$ (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
205 (Aus 204 und N-2-Methylphenylpiperazin und über Verfahren E)		652 (M+1), Rt=2.53 ³⁾
206 (Aus 204 und N-Phenylpiperazin und über Verfahren E)		638 (M+1), Rt=2.39 ³⁾
207 (Aus 204 und N-4-Trifluoromethylphenylpiperazin)		1.30 (t, 3H), 1.90 (m, 2H), 2.50 (m, 6H), 2.90 (m, 6H), 3.20 (m, 4H), 4.00 (m, 9H), 4.30 (q, 2H), 6.80-7.40 (m, 12H), 8.00 (m, 4H).
208 (Aus 207 über Verfahren E)		706 (M+1), Rt=2.64 ³⁾

Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
209 (Aus 204 und N-2,4-Di- fluorphenyl- piperazin)		1.30 (t, 3H), 1.90 (m, 2H), 2.50 (m, 6H), 2.80 (s, 4H), 3.00 (m, 6H), 4.00 (m, 9H), 4.30 (q, 2H), 6.80- 7.40 (m, 11H), 8.00 (m, 4H).
210 (Aus 209 über Verfahren E)		674 (M+1); Rt=2,60 ²⁾

- 1) NMR-Bedingungen: d6-DMSO, 300 MHz
- 2) LC/MS-Bedingungen: Säule: Symmetry C18 2,1*150 mm; Eluent: Acetonitril/0,6 g HCl 30%ig/H2O; Gradient: 10 % Acetonitril bis 90 % Acetonitril; Fluss: 0,6 ml/min; Detektor: UV 210 nm
- 3) LC/MS-Bedingungen: Säule: Symmetry C18 2,1*50 mm; Eluent: Acetonitril/H2O (0,1% Ameisensäure); Gradient: 10 % Acetonitril bis 90 % Acetonitril; Fluss: 0,5 ml/min; Detektor: UV 210 nm

211: Methyl-6-{{{2-[2-(1,1'-biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]ethyl}(5-tert-butoxy-5-oxopentyl)-amino]methyl}nicotinat

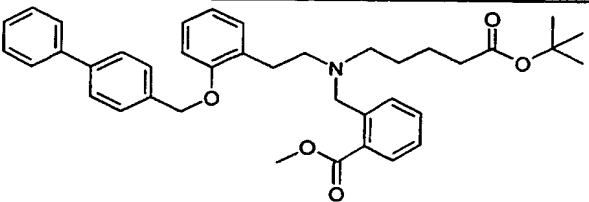
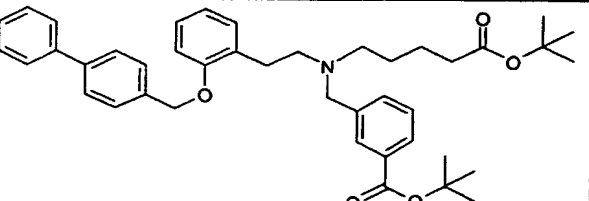
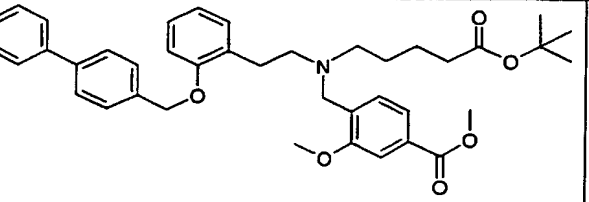


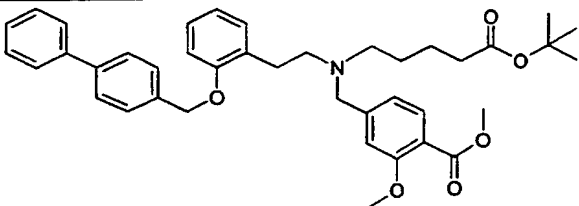
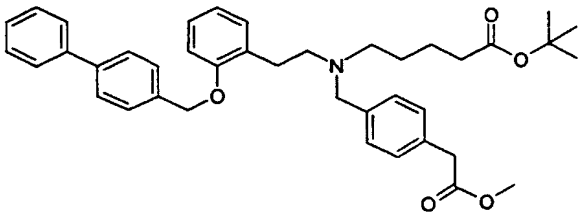
Zu einer Lösung von 132.0 mg (0.29 mmol) XXa in 3 ml DMF wurden 198.5 mg (1.44 mmol) Kaliumcarbonat, 121.1 mg (0.32 mmol) Methyl-6-(bromomethyl)nicotinat sowie eine katalytische Menge KI zugegeben. Man rührte 16 h bei Raumtemperatur und kontrollierte die Reaktion per Dünnschichtchromatographie. Die Lösung wurde mit Wasser versetzt und man extrahierte mit Ethylacetat/Cyclohexan 1:1. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Produkt wurde chromatografisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 10:1).

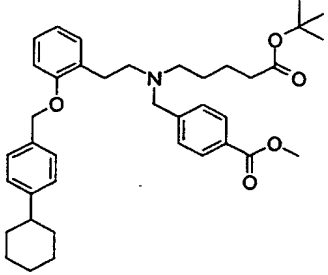
Ausbeute: 55.8%

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.16 – 1.58 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 2.11 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.70 – 2.81 (m, 2H), 2.82 – 2.92 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 5.04 (s, 2H), 6.82 – 7.62 (m, 14H), 8.04 – 8.17 (m, 1H), 9.02 – 9.08 (m, 1H).

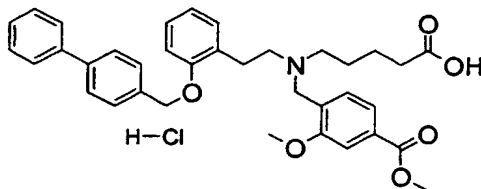
Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Beispiel	Struktur	Aus- beute (%)	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min])
212 (aus XXa und 2- Methoxy- carbonyl- benzyl- chlorid)		66.4	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1.39 (s, 9H), 1.45 – 1.52 (m, 4H), 2.07 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.65 – 2.75 (m, 2H), 2.77 – 2.87 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.78 – 7.80 (m, 17H).
213 (aus XXa und 3-t- Butoxy- carbonyl- benzyl- chlorid)		85.5	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1.35 – 1.64 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.57 (s, 9H), 2.10 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.66 – 2.76 (m, 2H), 2.79 – 2.91 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.80 – 7.92 (m, 17H).
214 (aus XXa und 2- Methoxy- 4- methoxy-)		42.8	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1.31 – 1.57 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 2.11 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.51 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.68–2.78 (m, 2H), 2.81

Beispiel	Struktur	Aus- beute (%)	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min])
carbonyl- benzyl- chlorid)			-2.92 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 6.81–7.64 (m, 16H).
215 (aus XXa und 3- Methoxy- 4-meth- oxycar- bonyl- benzyl- chlorid)		55.6	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1.34 – 1.61 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 2.03–2.16 (m, 2H), 2.35 – 2.55 (m, 2H), 2.64 – 2.76 (m, 2H), 2.77 – 2.93 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.04 (s, 2H), 6.73–7.73 (m, 16H).
216 (aus XXa und 4- Methoxy- carbonyl- methyl- benzyl- chlorid)		57.7	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1.34 – 1.59 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 2.11 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.46 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.62–2.74 (m, 2H), 2.78 – 2.90 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 6.80 – 7.64 (m, 17H).

Beispiel	Struktur	Ausbeute (%)	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min])
217 (aus XXb und 4-Methoxy-carbonyl-benzyl-chlorid)		50.1	LC/MS: 4.52 min, m/z = 614 (M+1).

218: 5-{{2-[2-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]ethyl}[2-methoxy-4-(methoxy-carbonyl)-benzyl]-amino}pentansäure Hydrochlorid



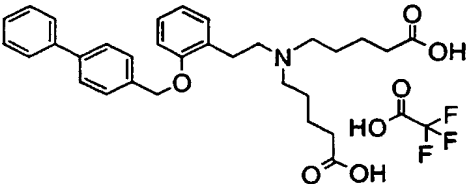
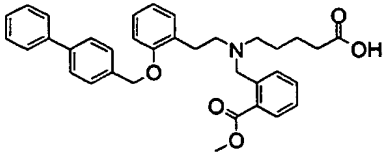
Zu einer Lösung von 96.7 mg (0.15 mmol) der Verbindung aus Bsp. 214 in 3 ml Dioxan wurden 5 ml 1 M HCl in Dioxan zugegeben. Man rührte bei Raumtemperatur und kontrollierte die Reaktion per Dünnschichtchromatographie. Nachdem die Reaktion beendet war, entfernte man das Lösungsmittel und reinigte das Produkt chromatografisch (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 10:1).

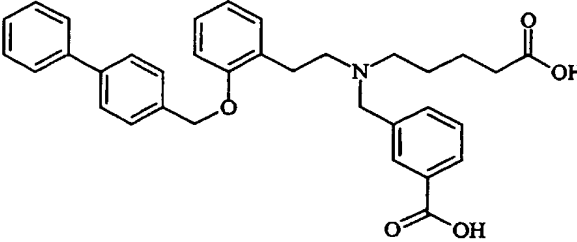
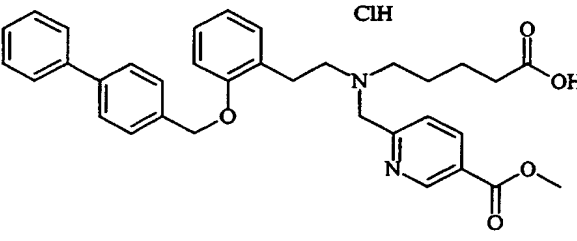
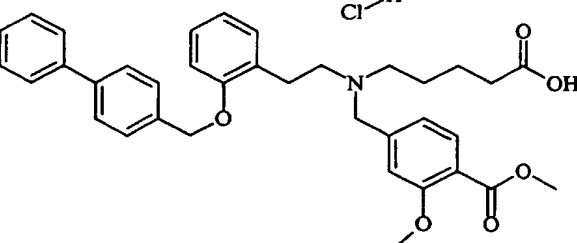
Ausbeute: 51.8 mg (55.2 %)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.37 – 1.49 (m, 2H), 1.59 – 1.80 (m, 2H), 2.03 – 2.26 (m, 2H), 2.95 – 3.37 (m, 6H), 3.83 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.82 – 7.77 (m, 16H), 9.45 (bs, 1H), 12.08 (bs, 1H).

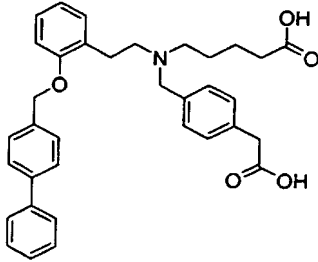
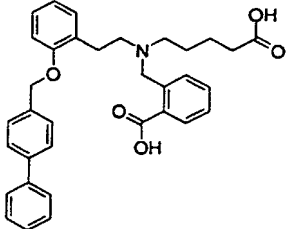
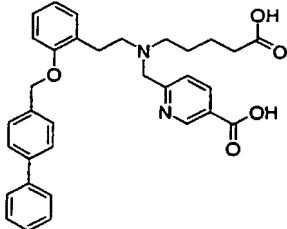
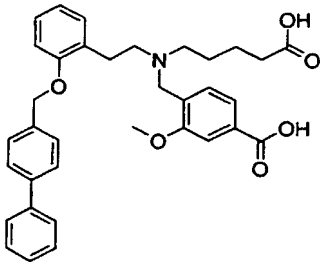
Auf analoge Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt, wobei eine weitergehende Verseifung des Monoesters auf folgende Weise erreicht wurde:

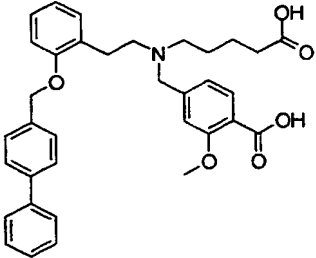
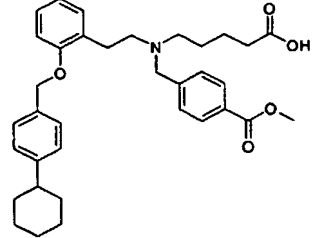
Eine Mischung aus 0.078 mmol Monoester, 1 ml Wasser, 200 µl 45%ige NaOH und 2 ml Dioxan wurden 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Man säuerte mit 1 N HCl an und entfernt das Lösungsmittel. Der Rückstand wird in Ethanol aufgenommen und man filtriert das gebildete Natriumchlorid ab. Das Produkt wurde chromatographisch (präparative Dünnschichtchromatografie, EtOH) gereinigt.

Beispiel	Struktur	Ausbeute (%)	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min])
219 (aus XXa und 5-Brompentansäureethylester analog 211 und 218)		69.4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.38 – 1.77 (m, 8H), 2.21 – 2.35 (m, 4H), 3.02 – 3.26 (m, 6H), 3.27 – 3.60 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 6.64 – 7.69 (m, 13H), 9.14 (bs, 1H), 12.10 (bs, 2H).
220 (aus 212)		77.3	LC/MS: 3.61 min [m/z = 552 (M+H)]
221 (aus 213)		39.8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.42 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.58 –

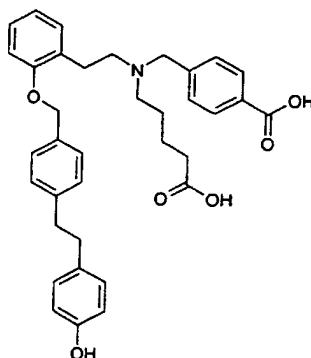
Beispiel	Struktur	Ausbeute (%)	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min])
			1.86 (m, 2H), 2.15 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.86 – 3.25 (m, 7H), 4.45 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.67 – 8.33 (m, 17H), 12.18 (bs, 1H), 13.12 (bs, 1H).
222 (aus 211)		44.6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.38 – 1.49 (m, 2H), 1.62 – 1.75 (m, 2H), 2.17 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.01 – 3.11 (m, 2H), 3.12 – 3.21 (m, 2H), 3.22 – 3.46 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.62 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.82 – 8.39 (m, 16H), 9.08 (bs, 1H).
223 (aus 215)		32.8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.28 – 1.53 (m, 2H), 1.60 – 1.83 (m, 2H), 2.08 – 2.25 (m, 2H), 2.93 – 3.39 (m, 6H), 3.75 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.77 – 7.80 (m, 16H),

Beispiel	Struktur	Aus- beute (%)	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min])
			10.26 (bs, 1H), 12.11 (bs, 1H).
224 (aus 216)		48.8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.34 – 1.51(m, 2H), 1.58 – 1.80 (m, 2H), 2.16 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.91 – 3.23 (m, 6H), 3.58 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.82 – 7.77 (m, 17H), 10.12 (bs, 1H), 12.11 (bs, 1H).
225 (aus XXa und 4- Methoxy- carbonyl- benzyl- chlorid analog 211 und 218)		70.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.36 – 1.52 (m, 2H), 1.59 – 1.79 (m, 2H), 2.04 – 2.24 (m, 2H), 2.89 – 3.26 (m, 6H), 3.81 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.76 – 8.13 (m, 17H), 10.24 (bs, 1H), 12.09 (bs, 1H).

Beispiel	Struktur	Aus- beute (%)	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min])
226 (aus 216)		100	LC/MS = 4.09 min, m/z = 552 (M+H).
227 (aus 212)		76.9	LC/MS = 3.60 min, m/z = 538 (M+H).
228 (aus 211)		78.9	LC/MS = 3.29 min, m/z = 539 (M+H).
229 (aus 214)		76.2	LC/MS = 3.42 min, m/z = 568 (M+H).

Beispiel	Struktur	Aus- beute (%)	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min])
230 (aus 215)		79.2	LC/MS = 3.32 min, m/z = 568 (M+H).
231 (aus 217)		76.2	LC/MS: 3.99 min, m/z = 558 (M+H).

232: 4-[(4-carboxybutyl){2-[2-({4-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]benzyl}oxy)phenyl]-ethyl}amino)methyl]benzoesäure



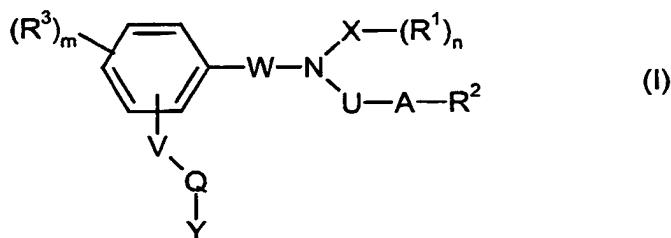
27 mg (0,037 mmol) 4-{{[2-[2-({4-[2-(4-{{Tert-butyl(dimethyl)silyl}oxy}phenyl)ethyl]benzyl}oxy)phenyl]ethyl]}(5-ethoxy-5-oxopentyl)amino]methyl}benzoesäuremethylester aus XXI werden in 10 ml THF gelöst. 0,03 ml Tetrabutylammoniumfluorid (1M Lösung in THF) werden zugegeben und die Lösung wird 1 Stunde bei RT gerührt. Die Lösungsmittel werden im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 2 ml Methanol gelöst. 0,05 ml Natronlauge 45% und 0,2 mL Dichlormethan werden zugegeben und die Lösung wird 8 Stunden bei RT gerührt. Die Mischung wird eingeeengt, Wasser wird zugegeben und die Lösung wird mit Schwefelsäure sauer gestellt. Das Feststoff wird abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute: 20 mg (93% d.Th.)

¹H -NMR (300 MHz, MeOD): δ= 1.45 (m, 4H), 2.30 (t, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.00-3.40 (m), 4.80 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.60 (m, 2H), 6.90 -7.30 (10H), 7.50 (d, 2H), 8.00 (d, 2H).

Patentansprüche

1. Verwendung von Verbindungen, welche auch in der Lage sind, die lösliche Guanylatcyclase unabhängig von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe zu stimulieren, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Angina pectoris, Ischämien und Herzinsuffizienz.
2. Verwendung von Verbindungen, welche auch in der Lage sind, die lösliche Guanylatcyclase unabhängig von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe zu stimulieren, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Arteriosklerose, Hypertonie, thromboembolischen Erkrankungen, venösen Erkrankungen und fibrotischen Erkrankungen wie insbesondere Leberfibrose.
3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin

V fehlt, O, NR^4 , NR^4CONR^4 , NR^4CO , NR^4SO_2 , COO , CONR^4 oder S(O)_o bedeutet,

worin

R^4 unabhängig von einem weiteren gegebenenfalls vorhandenen Rest R^4 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen

oder Arylalkyl mit 7 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

o 0, 1 oder 2 bedeutet,

Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_p, NR⁵, CO, NR⁵SO₂ oder CONR⁵ enthalten können, und ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Kette unter Bildung eines drei- bis achtegliedrigen Rings miteinander verbunden sein können,

worin

R⁵ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

p 0, 1 oder 2 bedeutet,

Y Wasserstoff, NR⁸R⁹, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die auch über N gebunden sein können,

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, CN, SR^6 , NO_2 , NR^8R^9 , $\text{NR}^7\text{COR}^{10}$, $\text{NR}^7\text{CONR}^7\text{R}^{10}$ oder $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ substituiert sein können,

worin

R^6 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^7 unabhängig von einem gegebenenfalls vorhandenen weiteren Rest R^7 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^8 , R^9 , R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Arylalkyl mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{13} bedeuten,

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder zwei Substituenten aus R⁸ und R⁹ oder R¹¹ und R¹² miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Rings verbunden sein können, der O oder N enthalten kann, worin

R¹³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

R¹⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Hetero-

atomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sein können, die auch über N gebunden sein können, welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁷, SO₂NR⁷, CONR⁷, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 8 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy, Carbonylalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Halogen, SR⁶, CN, NO₂, NR⁸R⁹, CONR¹⁵R¹⁶ oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,

worin

R¹⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R¹⁵, R¹⁶ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R¹⁸ bedeuten, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

worin

R^{18} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und

R^{17} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

R^3 Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO₂ oder NR¹⁹R²⁰ bedeutet,

worin

R¹⁹ und R²⁰ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

m eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,

W geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine Gruppe aus O, S(O)_q, NR²¹, CO oder CONR²¹ enthalten können, oder CO, NHCO oder OCO bedeutet,

worin

q 0, 1 oder 2 bedeutet,

R²¹ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

U geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

- A Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,
welche gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Halogenalkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO₂ oder NR²²R²³ substituiert sein können,

worin

R²² und R²³ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Carbonylalkyl oder Sulfonylalkyl bedeuten,

R² Tetrazolyl, COOR²⁴ oder CONR²⁵R²⁶ bedeutet,

worin

R²⁴ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen

R²⁵ und R²⁶ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R²⁷ bedeuten,

oder R^{25} und R^{26} zusammen ein fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden, der N oder O enthalten kann,

worin

R^{27} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO_2 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

X geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus O, $S(O)_r$, NR^{28} , CO oder $CONR^{29}$, Aryl oder Aryloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen enthalten können, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO_2 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Ketten durch eine Alkylkette unter Bildung eines drei- bis achtegliedrigen Rings miteinander verbunden sind,

worin

r 0, 1 oder 2 bedeutet,

R^{28} Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^{29} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

n 1 oder 2 bedeutet;

R^1 Tetrazolyl, $COOR^{30}$ oder $CONR^{31}R^{32}$ bedeutet,

worin

R^{30} Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen

R^{31} und R^{32} jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{33} bedeuten,

worin

R^{33} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,
wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO_2 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halo-

genalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

sowie deren Stereoisomere und Salze.

4. Verbindungen nach Anspruch 3,

worin

V fehlt, O, NR^4 , NR^4CONR^4 , NR^4CO , NR^4SO_2 , COO , CONR^4 oder S(O)_o bedeutet,

worin

R^4 unabhängig von einem weiteren gegebenenfalls vorhandenen Rest R^4 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Arylalkyl mit 7 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

o 0, 1 oder 2 bedeutet,

Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkylen, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_p , NR^5 , CO, NR^5SO_2 oder CONR^5 enthalten können, und ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, wo-

bei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Kette unter Bildung eines drei- bis achtegliedrigen Rings miteinander verbunden sein können,

worin

R^5 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

p 0, 1 oder 2 bedeutet,

Y Wasserstoff, NR^8R^9 , Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die auch über N gebunden sein können, wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, CN, SR^6 , NO_2 , NR^8R^9 , NR^7COR^{10} , $NR^7CONR^7R^{10}$ oder $CONR^{11}R^{12}$ substituiert sein können,

worin

- R^6 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R^7 unabhängig von einem gegebenenfalls vorhandenen weiteren Rest R^7 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R^8, R^9, R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Arylalkyl mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{13} bedeuten, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO_2 , NH_2 , $NHCOR^7$, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder zwei Substituenten aus R^8 und R^9 oder R^{11} und R^{12} miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Rings verbunden sein können, der O oder N enthalten kann,
- worin

R^{13} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

R^{10} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sein können, die auch über N gebunden sein können,

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁷, SO₂NR⁷, CONR⁷, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 8 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy, Carbonylalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Halogen, SR^6 , CN , NO_2 , NR^8R^9 , $\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ oder $\text{NR}^{14}\text{COR}^{17}$ substituiert sein können,

worin

R^{14} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

$\text{R}^{15}, \text{R}^{16}$ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{18} bedeuten,

worin

R^{18} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,
wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN , NO_2 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und

R¹⁷ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

R³ Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

m eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,

W geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

U -CH₂- bedeutet,

A Phenyl oder einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,

welche gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, substituiert sein können,

R^2 COOR²⁴ bedeutet,

worin

R^{24} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

X geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenyl, Phenyloxy, O, CO oder CONR²⁹ enthalten können,

worin

R^{29} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

n 1 oder 2 bedeutet;

R^1 COOR³⁰ bedeutet,

worin

R^{30} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.

5. Verbindungen nach Anspruch 3,

worin

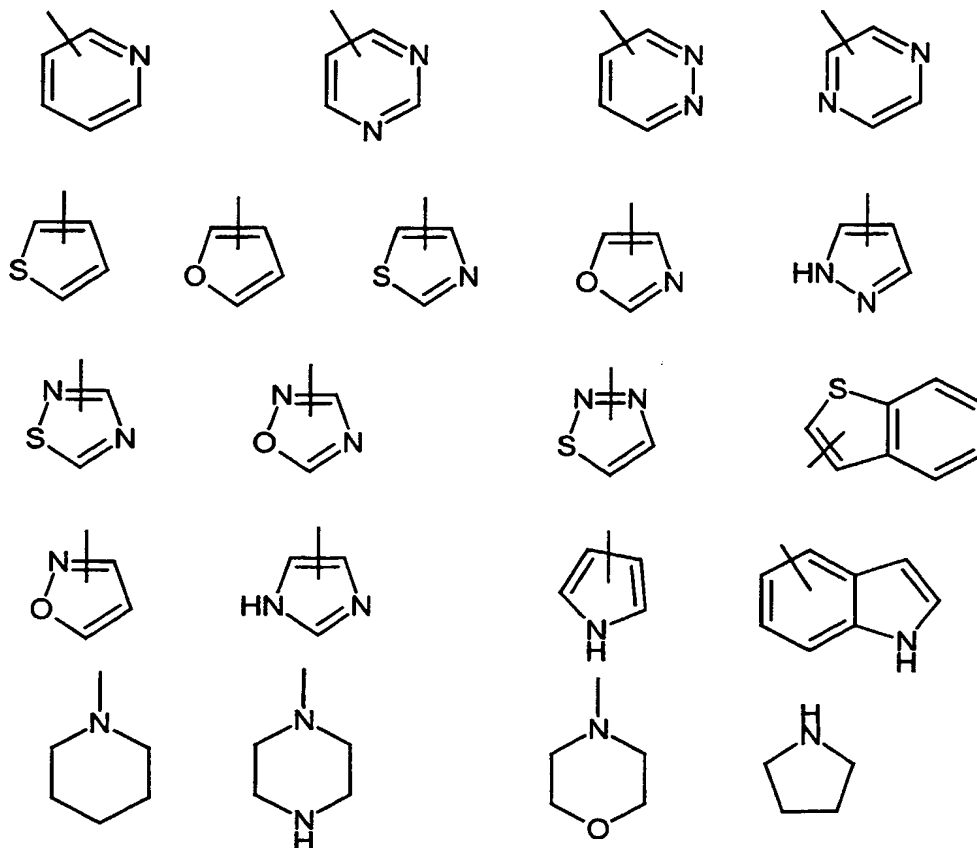
V fehlt, O, S oder NR^4 bedeutet,

worin

R^4 Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die einfach durch Halogen substituiert sein können,

Y H, NR^8R^9 , Cyclohexyl, Phenyl, Naphtyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



bedeutet, die auch über N gebunden sein können,
wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, NO₂, SR⁶, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰ oder CONR¹¹R¹² substituiert sein können,
worin

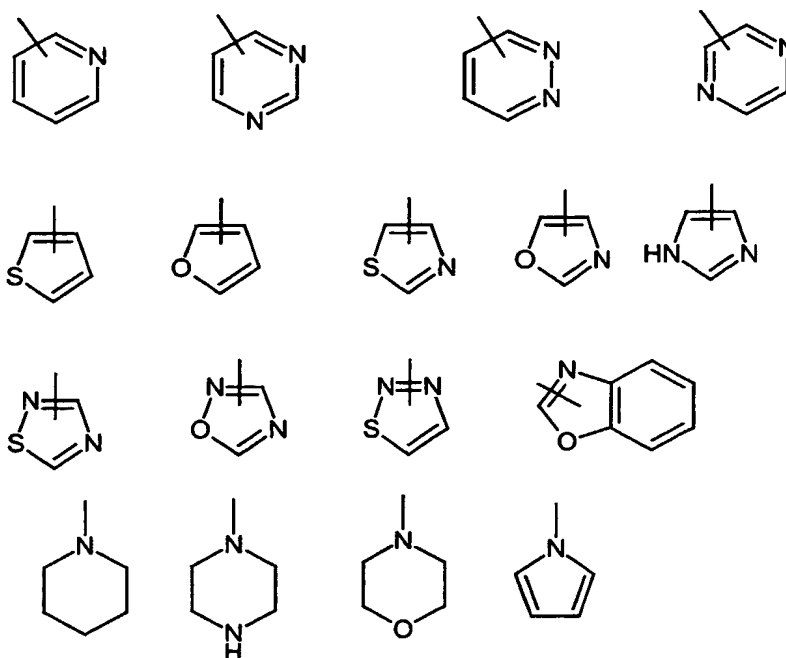
R^6 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^7 Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^8, R^9, R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeuten,
wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n- Propyl, i-Propyl, n- Butyl, s- Butyl, i- Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein kann, oder zwei Substituenten aus R^8 und R^9 oder R^{11} und R^{12} miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Ring verbunden sein können, der durch O oder N unterbrochen sein kann,

R^{10} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet,
wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein kann;

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



substituiert sein können,

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁴, SO₂NR⁷, CONR⁷, geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 4 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, CN, SCH₃, OCF₃, NO₂, NR⁸R⁹ oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,

worin

R¹⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und

R¹⁷ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

R³ Wasserstoff oder Fluor bedeutet,

m eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet,

W CH₂, -CH₂CH₂-, CH₂CH₂CH₂, CH=CHCH₂ bedeutet,

U -CH₂- bedeutet,

A Phenyl, Pyridyl, Thienyl oder Thiazolyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF₃, Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann,

R² COOR²⁴ bedeutet,

worin

R²⁴ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

X geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenyl, Phenyloxy, O, CO oder CONR³⁰ enthalten können,

worin

R³⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

n 1 oder 2 bedeutet;

R¹ COOR³⁵ bedeutet,
worin

R^{35}

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes
Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.

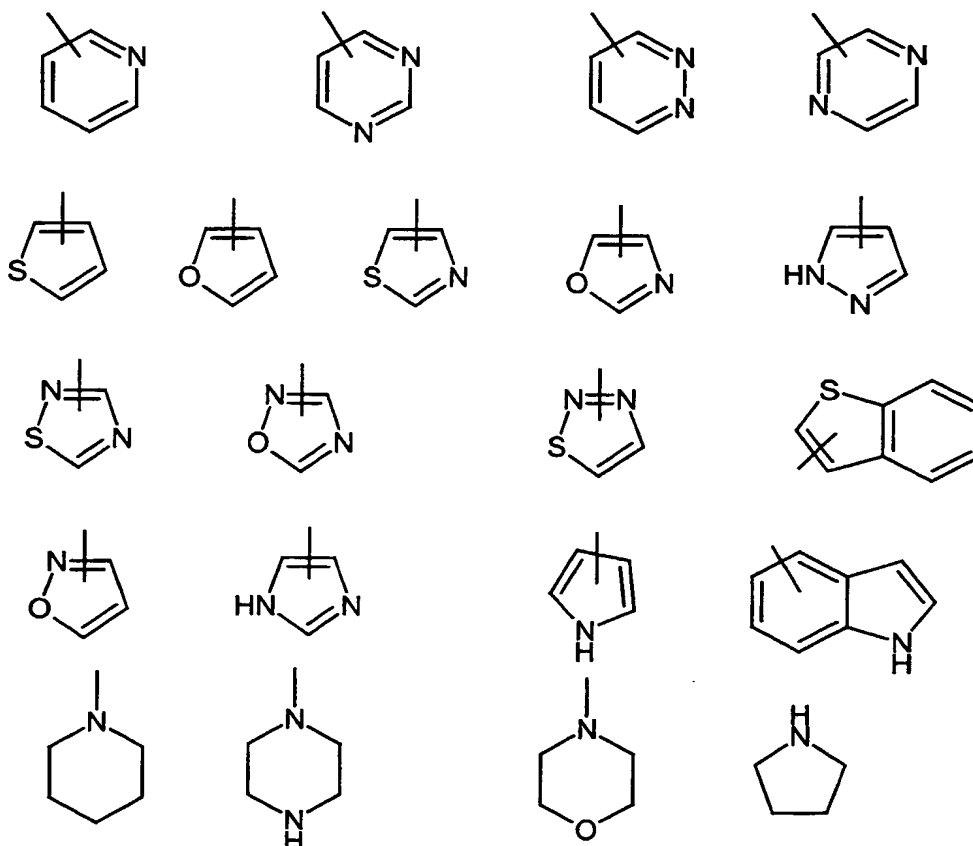
6. Verbindungen nach Anspruch 3,

worin

V O bedeutet,

Q geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die einfach durch Halogen substituiert sein können,

Y H, Cyclohexyl, Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



bedeutet,

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, NO₂, SR⁶, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰ oder CONR¹¹R¹² substituiert sein können,

worin

R⁶ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R⁷ Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

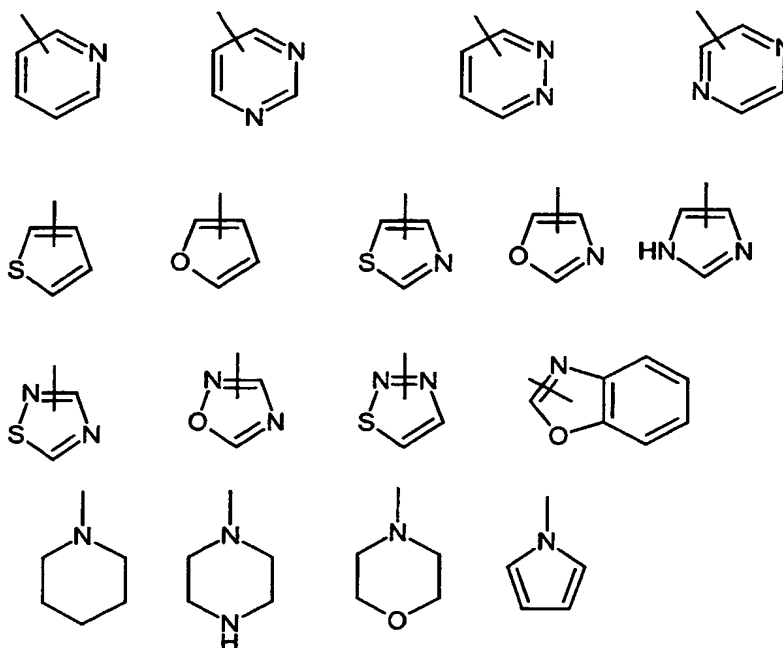
R⁸, R⁹, R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeuten,

wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n- Propyl, i-Propyl, n- Butyl, s- Butyl, i- Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann,

oder zwei Substituenten aus R⁸ und R⁹ oder R¹¹ und R¹² miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Ring verbunden sein können, der durch O oder N unterbrochen sein kann,

R^{10} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet, wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein kann;

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



substituiert sein können,

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO_2 , geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 4 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach

durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, CN, SCH₃, OCF₃, NO₂, NR⁸R⁹ oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,

worin

R¹⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und

R¹⁷ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetyl amino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoff-

atomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

R^3 Wasserstoff oder Fluor bedeutet,

m eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet,

W $-CH_2-$ oder $-CH_2CH_2-$ bedeutet,

U $-CH_2-$ bedeutet,

A Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF_3 , Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann,

R^2 $COOR^{24}$ bedeutet,

worin

R^{24} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

X geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenyloxy, O, CO oder $CONR^{30}$ enthalten können,

worin

R^{30} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

n 1 oder 2 bedeutet;

R¹ COOR³⁵ bedeutet,

worin

R³⁵ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet.

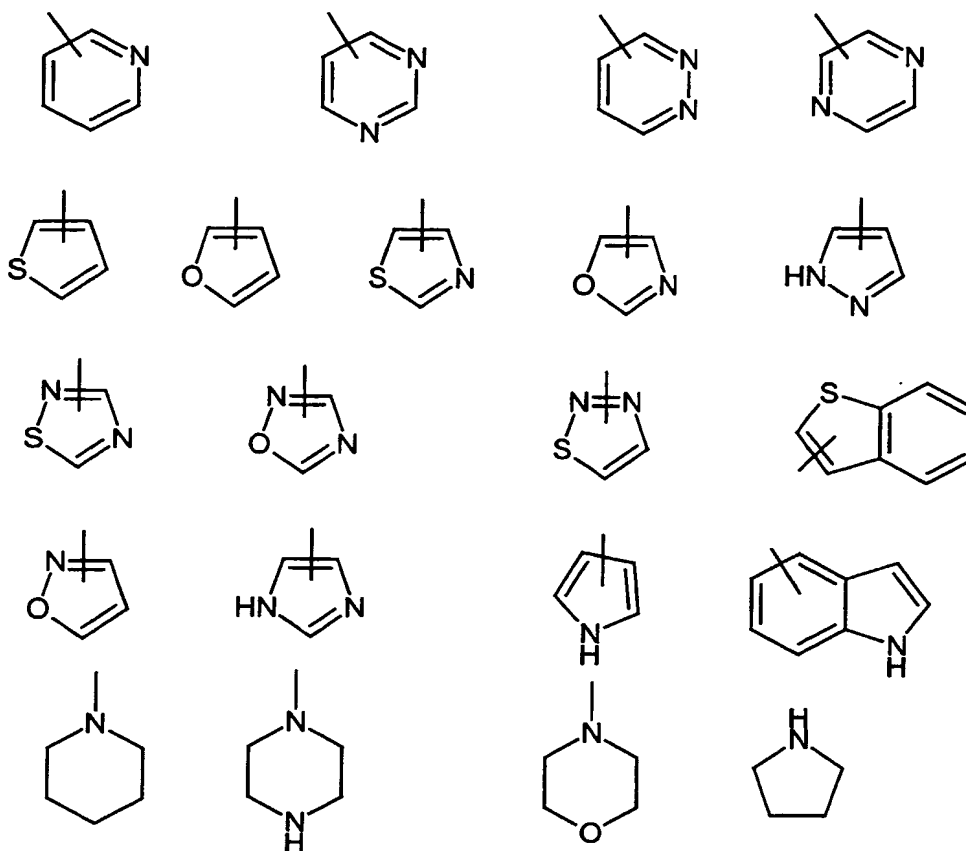
7. Verbindungen nach Anspruch 3,

worin

V O bedeutet,

Q geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die einfach durch Halogen substituiert sein können,

Y H, Cyclohexyl, Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



bedeutet,

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, NO₂, SR⁶, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰ oder CONR¹¹R¹² substituiert sein können,

worin

R^6 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

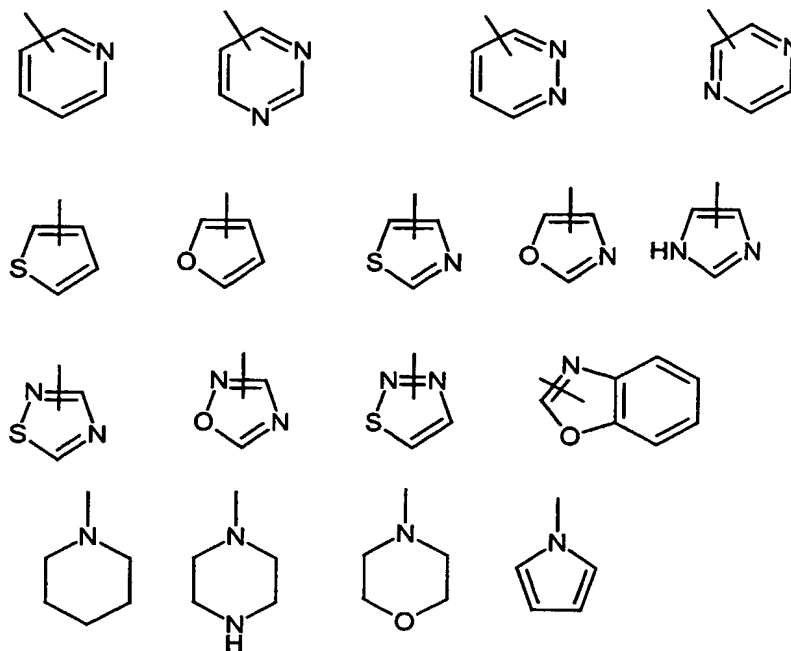
R^7 Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^8, R^9, R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeuten,

wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein kann, oder zwei Substituenten aus R^8 und R^9 oder R^{11} und R^{12} miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Ring verbunden sein können, der durch O oder N unterbrochen sein kann,

R^{10} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet, wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein kann;

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



substituiert sein können,

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, geradkettigem oder verzweigtem Alken-
diyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder
verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sul-
fonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis
4 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach
durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder
verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy,
geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder
verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, F, Cl,
Br, I, CN, SCH₃, OCF₃, NO₂, NR⁸R⁹ oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert
sein können,

worin

R^{14} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und

R^{17} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

R^3 Wasserstoff oder Fluor bedeutet,

m eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet,

W $-CH_2-$ oder $-CH_2CH_2-$ bedeutet,

- U -CH₂- bedeutet,
- A Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF₃, Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann,
- R² COOH bedeutet,
- X geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenyloxy, O, CO oder CONR³⁰ enthalten können, worin
- R³⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- n 1 oder 2 bedeutet;
- R¹ COOH bedeutet.

8. Verbindungen nach Anspruch 3,

worin

- V O bedeutet,
- Q CH₂ bedeutet,

Y Phenyl bedeutet, das mit einem Rest substituiert ist, der aus der Gruppe, bestehend aus 2-Phenylethyl, Cyclohexyl, 4-Chlorphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 4-Cyanophenyl, 4-Chlorphenoxy, 4-Methoxyphenoxy, 4-Trifluormethylphenoxy, 4-Cyanophenoxy, 4-Methylphenyl ausgewählt ist,

R³ Wasserstoff oder Fluor bedeutet,

m eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet,

W -CH₂CH₂- bedeutet,

U -CH₂- bedeutet,

A Phenyl bedeutet,

R² COOH bedeutet, wobei R₂ in 4-Position zum Rest U angeordnet ist,

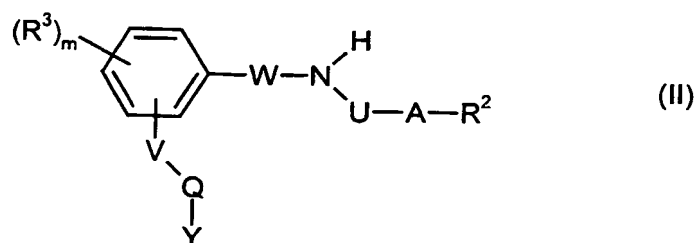
X (CH₂)₄ bedeutet,

R¹ COOH bedeutet.

9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man

[A] Verbindungen der Formel (II)

- 207 -



mit Verbindungen der Formel (III)



umsetzt,

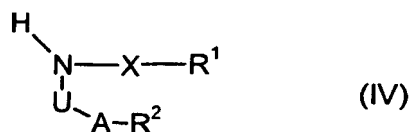
worin

$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{V}, \text{Q}, \text{Y}, \text{W}, \text{X}, \text{U}, \text{A}$ und m die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 3 haben,

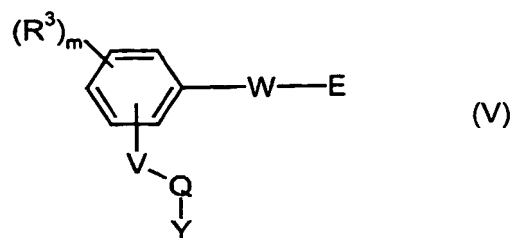
E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

oder

[B] Verbindungen der Formel (IV)



mit Verbindungen der Formel (V)



umsetzt,

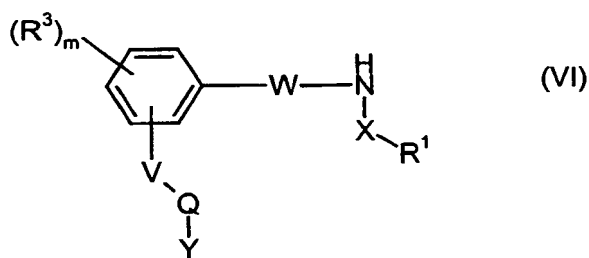
worin

R^1 , R^2 , R^3 , V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 3 haben,

E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

oder

[C] Verbindungen der Formel (VI)



mit Verbindungen der Formel (VII)



umsetzt,

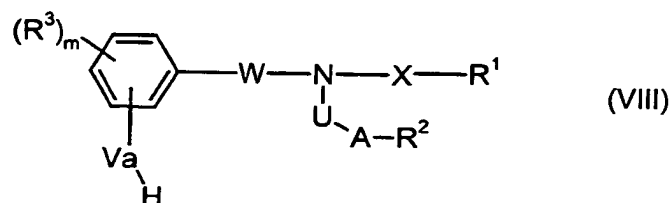
worin

$R^1, R^2, R^3, V, Q, Y, W, X, U, A$ und m die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 3 haben,

E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

oder

[D] Verbindungen der Formel (VIII),

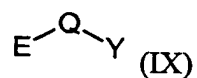


worin

Va für O oder S steht und

W, A, X, U, R^1 , R^2 , R^3 und m die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung haben

mit Verbindungen der Formel (IX)



umsetzt,

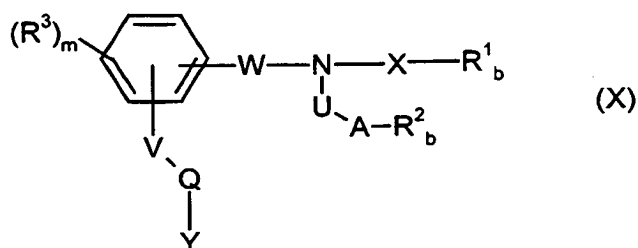
worin

Q, Y die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 3 haben,

E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

oder

[E] Verbindungen der Formel (X),



worin

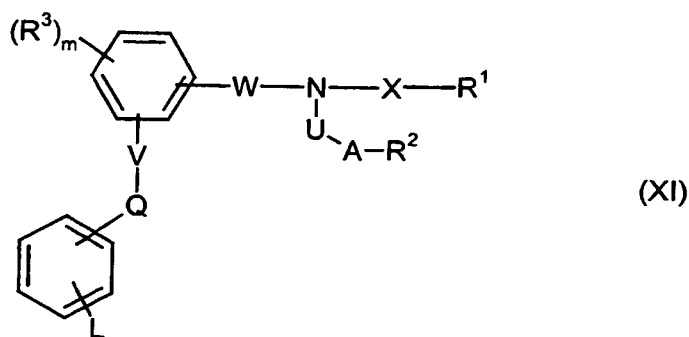
R^3 , V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 3 haben,

R^1_b und R^2_b jeweils unabhängig für CN oder COOAlk stehen, wobei Alk für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,

mit wässrigen Lösungen starker Säuren oder starker Basen in die entsprechenden freien Carbonsäuren überführt.

oder

[F] Verbindungen der Formel (XI)



worin

R^1 , R^2 , R^3 , V , Q , Y , W , X , U , A und m die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 3 haben,

L für Br , I oder die Gruppe CF_3SO_2-O steht,

mit Verbindungen der Formel (XII)

M-Z (XII)

worin

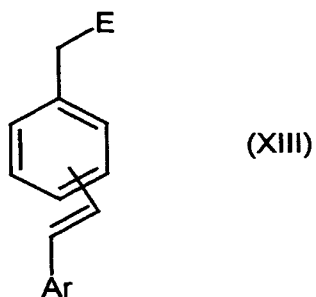
M für einen Aryl oder Heteroarylrest, einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylrest oder Cycloalkylrest oder für einen Arylalkyl, einen Arylalkenyl- oder einen Arylalkynylrest steht,

Z für die Gruppierungen $-B(OH)_2$, $-CH\equiv CH$, $-CH=CH_2$ oder $-Sn(nBu)_3$ steht

in Gegenwart einer Palladiumverbindung, gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart eines Reduktionsmittels und weiterer Zusatzstoffe und in Gegenwart einer Base umgesetzt;

oder

[G] Verbindungen der Formel (XIII)

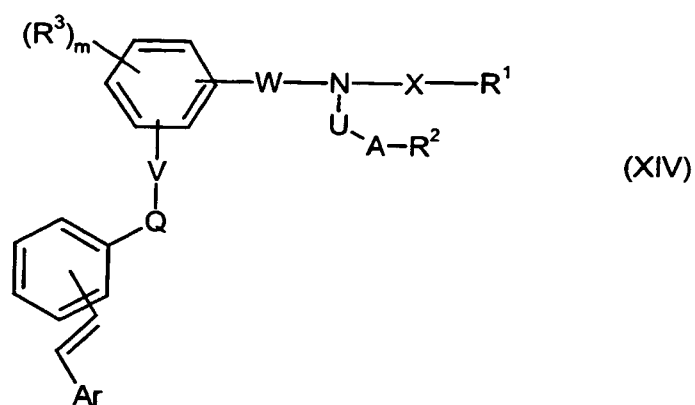


worin

Ar für einen Aryl oder Heteroarylrest steht,

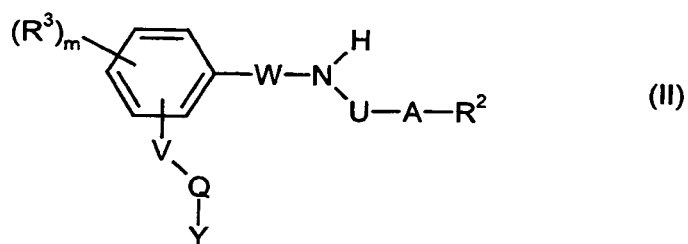
E eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird.

nach Verfahren D mit Verbindungen der Formel (VIII) umgesetzt und die so erhaltenen Verbindungen der Formel (XIV)



mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators hydriert.

10. Verbindungen der Formel (II)

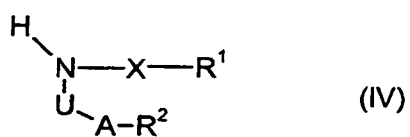


worin

V, Q, Y, R³, m, W, N, U, A und R²

die in Anspruch 3 angegebene
Bedeutung haben.

11. Verbindungen der Formel (IV)

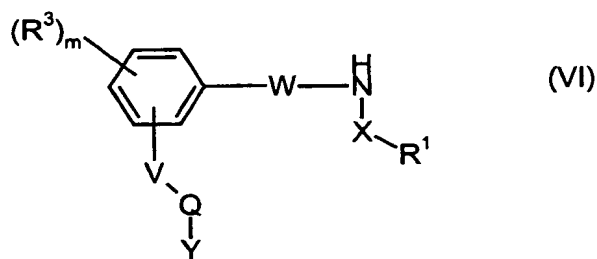


worin

U, A, X, R¹ und R²

die in Anspruch 3 angegebene
Bedeutung haben.

12. Verbindungen der Formel (VI)



worin

V, Q, Y, R³, m, W, X und R¹

die in Anspruch 3 angegebene Bedeu-
tung haben.

13. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche.
14. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.
15. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Angina pectoris, Ischämien und Herzinsuffizienz.
16. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung

von Hypertonie, thromboembolischen Erkrankungen, Arteriosklerose und venösen Erkrankungen.

17. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von fibrotischen Erkrankungen.
18. Verwendung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass die fibrotische Erkrankung Leberfibrose ist.



1

2

3

4

5

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESEN**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Le A 33 878-WO W1	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 00/08469	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 31/08/2000	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 13/09/1999
Anmelder BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ET AL.		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 6 Blätter.



Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.



Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das



in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.



zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.



Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.



Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☒ **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld I).

3. ☐ **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____



wie vom Anmelder vorgeschlagen



weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.



weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.



keine der Abb.



WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-2 beziehen sich auf der Verwendung von Verbindungen, jeweils charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenschaft, nämlich dass die "löslich Guanylatcyclase unabhängig von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe zu stimulieren" sind.

Die Patentansprüche umfassen daher alle Verbindungen, die diese Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Verbindung liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, die Verbindung über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht.

Zusätzlich beziehen sich die geltenden Patentansprüche 3-18 auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und als im Sinne von Art. 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend, die Verbindungen des Ausführungsbeispiels und die Verbindungen die im Anspruch 6 beschrieben sind, mit den folgenden Definitionen für die folgende Reste:

Q = Geradkettiges Alkylen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen

R3 = Wasserstoff, Halogen

W = -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-

A = Phenyl oder 2-pyridin (substituiert wie in Anspr. 6 beschreiben)

R2 = COOR₂₄, immer para Stellung.

Ansprüche 10-18 wurden ebenfalls unter Verwendung der o.a Beschränkungen recherchiert.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt.



WEITERE ANGABEN**PCT/ISA/ 210**

Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.



.

2



C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 3 646 145 A (THIELE KURT) 29. Februar 1972 (1972-02-29) Spalte 1, Zeile 67 -Spalte 2, Zeile 56 Spalte 3, Zeile 62 -Spalte 4, Zeile 16 -----	1-18
A	US 4 483 867 A (SVAHN CARL M E ET AL) 20. November 1984 (1984-11-20) Zusammenfassung -----	1-18
A	US 4 154 837 A (KOBINGER WALTER ET AL) 15. Mai 1979 (1979-05-15) Zusammenfassung Beispiel 2 -----	1-18



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT 00/08469

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0053434 A	09-06-1982	AT 17716 T AU 546152 B CA 1183148 A DE 3173674 D DK 334982 A,B, EG 15685 A EP 0065963 A GR 76307 A IL 64346 A JP 6017345 B JP 57502124 T KR 8801827 B MX 154732 A NO 822522 A NO 161799 B NZ 198945 A RO 85556 A WO 8201870 A US 4450173 A ZA 8107931 A	15-02-1986 15-08-1985 26-02-1985 13-03-1986 27-07-1982 30-12-1986 08-12-1982 04-08-1984 30-12-1988 09-03-1994 02-12-1982 20-09-1988 08-12-1987 21-07-1982 19-06-1989 13-09-1985 15-03-1985 10-06-1982 22-05-1984 30-03-1983
DE 19642255 A	16-04-1998	AU 5049498 A BR 9712304 A CZ 9901292 A WO 9816223 A EP 0932403 A NO 991685 A PL 332719 A SK 46599 A	11-05-1998 31-08-1999 14-07-1999 23-04-1998 04-08-1999 09-04-1999 11-10-1999 14-02-2000
US 4629737 A	16-12-1986	AU 557743 B AU 1682683 A CA 1253870 A DE 3368258 D EP 0099707 A ES 524174 D ES 8501358 A JP 59031740 A NZ 204901 A ZA 8305126 A	08-01-1987 23-02-1984 09-05-1989 22-01-1987 01-02-1984 16-11-1984 16-02-1985 20-02-1984 06-03-1987 27-06-1984
US 3646145 A	29-02-1972	DE 1593837 A CH 503694 A CH 543480 A DK 129002 B FR 8074 M GB 1191988 A JP 51020500 B NL 6902911 A,B	29-10-1970 28-02-1971 14-12-1973 05-08-1974 15-07-1970 13-05-1970 25-06-1976 27-08-1970
US 4483867 A	20-11-1984	AT 12224 T CA 1202637 A DE 3262698 D DK 509382 A,B, EP 0079872 A FI 823923 A,B, HK 49688 A JP 1665602 C	15-04-1985 01-04-1986 25-04-1985 18-05-1983 25-05-1983 18-05-1983 15-07-1988 19-05-1992



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PC 00/08469

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4483867 A		JP 3026183 B	10-04-1991
		JP 58092611 A	02-06-1983
		NO 823836 A, B,	18-05-1983
US 4154837 A	15-05-1979	DE 2702600 A	27-07-1978
		AT 361480 B	10-03-1981
		AT 11078 A	15-08-1980
		AT 361485 B	10-03-1981
		AT 614979 A	15-08-1980
		AU 516692 B	18-06-1981
		AU 3258178 A	26-07-1979
		BE 863160 A	20-07-1978
		BG 28573 A	15-05-1980
		CA 1106846 A	11-08-1981
		CH 640227 A	30-12-1983
		CS 195653 B	29-02-1980
		DD 135283 A	25-04-1979
		DK 30578 A, B,	23-07-1978
		ES 465455 A	16-09-1978
		FI 773717 A, B,	23-07-1978
		FR 2378014 A	18-08-1978
		GB 1568021 A	21-05-1980
		GR 64093 A	22-01-1980
		HK 60083 A	02-12-1983
		HU 176895 B	28-05-1981
		IE 46376 B	18-05-1983
		IL 53857 A	27-02-1981
		IT 1102816 B	07-10-1985
		JP 53092786 A	15-08-1978
		LU 78919 A	09-04-1979
		MY 27584 A	31-12-1984
		NL 7800717 A	25-07-1978
		NO 780214 A, B,	25-07-1978
		NZ 186287 A	08-10-1980
		PH 13911 A	04-11-1980
		PL 204134 A	02-07-1979
		PT 67561 A, B	01-02-1978
		RO 72911 A	24-11-1981
		SE 444433 B	14-04-1986
		SE 7800739 A	23-07-1978
		SG 42883 G	11-01-1985
		SU 677654 A	30-07-1979
		YU 13478 A	21-01-1983
		ZA 7800365 A	26-09-1979



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
22. März 2001 (22.03.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/19780 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 229/38,
C07D 239/30, 277/24, 271/04, 285/06, A61K 31/195,
31/24, 31/505, 31/426, 31/33

Boston, MA 02116 (US). PERZBORN, Elisabeth
[DE/DE]; Am Tescher Busch 13, D-42327 Wupper-
tal (DE). STAHL, Elke [DE/DE]; Reuterstrasse 124,
D-51467 Bergisch Gladbach (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/08469

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
31. August 2000 (31.08.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 43 635.5 13. September 1999 (13.09.1999) DE

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];
D-51368 Leverkusen (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ALONSO-ALIJA,
Cristina [ES/DE]; Feuerbachstrasse 7, D-42781 Haan
(DE). HEIL, Markus [DE/DE]; Am Weissen Stein 43a,
D-42799 Leichlingen (DE). FLUBACHER, Dietmar
[DE/DE]; Walderstrasse 352, D-40724 Hilden (DE).
NAAB, Paul [DE/DE]; Amalienstrasse 29, D-42287
Wuppertal (DE). PERNERSTORFER, Josef [AT/DE];
Alsenstrasse 19, D-42103 Wuppertal (DE). STASCH,
Johannes-Peter [DE/DE]; Alfred-Nobel-Strasse 109,
D-42651 Solingen (DE). WUNDER, Frank [DE/DE];
Viktoriastrasse 91, D-42115 Wuppertal (DE). DEM-
BOWSKY, Klaus [DE/US]; 289 Shawmut Avenue,

Veröffentlicht:

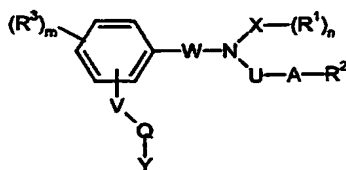
— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 7. September 2001

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL DERIVATIVES OF DICARBOXYLIC ACID HAVING PHARMACEUTICAL PROPERTIES

(54) Bezeichnung: NEUARTIGE AMINODICARBONSÄUREDERIVATE MIT PHARMAZEUTISCHEN EIGENSCHAFTEN



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I) as well
as the salts and stereoisomers thereof used in the production of medica-
ments for the treatment of cardiovascular diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die
Verwendung von Verbindungen der Formel (I) sowie deren Salze und
Stereoisomere, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von
Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

WO 01/19780 A3



.

.

.

.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 00/08469

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C229/38 C07D239/30 C07D277/24 C07D271/04 C07D285/06
A61K31/195 A61K31/24 A61K31/505 A61K31/426 A61K31/33

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 053 434 A (AMERICAN HOSPITAL SUPPLY CORP) 9 June 1982 (1982-06-09) page 1, line 5 - line 10 page 2, line 22 -page 5, line 16 examples XV,XVI,XVIII,XIX; table I ---	1-18
A	DE 196 42 255 A (BAYER AG) 16 April 1998 (1998-04-16) cited in the application claims ---	1-18
A	US 4 629 737 A (CANTELLO BARRIE C C) 16 December 1986 (1986-12-16) column 1, line 1 -column 3, line 25 claim 1 --- -/--	1-13

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 December 2000

Date of mailing of the international search report

14/12/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

O'Sullivan, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/08469

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3 646 145 A (THIELE KURT) 29 February 1972 (1972-02-29) column 1, line 67 -column 2, line 56 column 3, line 62 -column 4, line 16 ---	1-18
A	US 4 483 867 A (SVAHN CARL M E ET AL) 20 November 1984 (1984-11-20) abstract ---	1-18
A	US 4 154 837 A (KOBINGER WALTER ET AL) 15 May 1979 (1979-05-15) abstract example 2 -----	1-18

Continuation of box I.2

Claims Nos. 1-2 relate to the use of compounds which are respectively characterized by a desirable property, i.e. the « soluble guanylate cyclases can be stimulated independently from the haeme group located in the enzyme ».

The patent claims therefore include all compounds which exhibit this property. However, only a small proportion of the above compounds are supported by the description according to the terms of PCT Article 5. In the present case, the patent claims lack the appropriate support and the patent application lacks the required disclosure to such an extent that a meaningful search is impossible. The patent claims also lack clarity as required by PCT Article 6, wherein an attempt is made to define the compound by a respectively desired result. This lack of clarity is such that a meaningful search encompassing the entire range of protection sought is also impossible.

In addition, patent claims nos. 3-18 relate to a disproportionately large number of possible compounds, whereby only a small proportion of the above are supported by the description according to the terms of PCT Article 6 and/or can be considered disclosed under the terms of PCT Article 5. In the present case, the patent claims lack the appropriate support and the patent application lacks the required disclosure to such an extent that a meaningful search encompassing the entire scope of protection sought seems impossible. For this reason, the search was directed at parts of the claims which appear to be supported and disclosed according to the above-mentioned terms, i.e. the parts relating to the compounds embodied in the examples and the compounds described in Claim No. 6, with the following definitions for the following radicals:

Q = straight-chain alkylene with up to 9 carbon atoms

R3 = hydrogen, halogen

W = -CH2-, -CH2CH2-, -CH2CH2CH2-

A = Phenyl or 2-pyridin (substituted as described in Claim No. 6)

R2 = C00R24, always in para position.

Claims Nos. 10-18 were also searched subject to the above-mentioned restrictions

The applicant is reminded that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). The EPO, in its capacity as the authority entrusted with the internal preliminary examination, does not as a general rule conduct a preliminary examination of subject matter for which no search report is available. This also applies to the case where the patent claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or to the case where the applicant provides new patent claims pursuant to the procedure mentioned in PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/08469

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0053434	A	09-06-1982	AT 17716 T AU 546152 B CA 1183148 A DE 3173674 D DK 334982 A,B, EG 15685 A EP 0065963 A GR 76307 A IL 64346 A JP 6017345 B JP 57502124 T KR 8801827 B MX 154732 A NO 822522 A NO 161799 B NZ 198945 A RO 85556 A WO 8201870 A US 4450173 A ZA 8107931 A	15-02-1986 15-08-1985 26-02-1985 13-03-1986 27-07-1982 30-12-1986 08-12-1982 04-08-1984 30-12-1988 09-03-1994 02-12-1982 20-09-1988 08-12-1987 21-07-1982 19-06-1989 13-09-1985 15-03-1985 10-06-1982 22-05-1984 30-03-1983
DE 19642255	A	16-04-1998	AU 5049498 A BR 9712304 A CZ 9901292 A WO 9816223 A EP 0932403 A NO 991685 A PL 332719 A SK 46599 A	11-05-1998 31-08-1999 14-07-1999 23-04-1998 04-08-1999 09-04-1999 11-10-1999 14-02-2000
US 4629737	A	16-12-1986	AU 557743 B AU 1682683 A CA 1253870 A DE 3368258 D EP 0099707 A ES 524174 D ES 8501358 A JP 59031740 A NZ 204901 A ZA 8305126 A	08-01-1987 23-02-1984 09-05-1989 22-01-1987 01-02-1984 16-11-1984 16-02-1985 20-02-1984 06-03-1987 27-06-1984
US 3646145	A	29-02-1972	DE 1593837 A CH 503694 A CH 543480 A DK 129002 B FR 8074 M GB 1191988 A JP 51020500 B NL 6902911 A,B	29-10-1970 28-02-1971 14-12-1973 05-08-1974 15-07-1970 13-05-1970 25-06-1976 27-08-1970
US 4483867	A	20-11-1984	AT 12224 T CA 1202637 A DE 3262698 D DK 509382 A,B, EP 0079872 A FI 823923 A,B, HK 49688 A JP 1665602 C	15-04-1985 01-04-1986 25-04-1985 18-05-1983 25-05-1983 18-05-1983 15-07-1988 19-05-1992

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/08469

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4483867 A		JP 3026183 B	10-04-1991
		JP 58092611 A	02-06-1983
		NO 823836 A,B,	18-05-1983
US 4154837 A	15-05-1979	DE 2702600 A	27-07-1978
		AT 361480 B	10-03-1981
		AT 11078 A	15-08-1980
		AT 361485 B	10-03-1981
		AT 614979 A	15-08-1980
		AU 516692 B	18-06-1981
		AU 3258178 A	26-07-1979
		BE 863160 A	20-07-1978
		BG 28573 A	15-05-1980
		CA 1106846 A	11-08-1981
		CH 640227 A	30-12-1983
		CS 195653 B	29-02-1980
		DD 135283 A	25-04-1979
		DK 30578 A,B,	23-07-1978
		ES 465455 A	16-09-1978
		FI 773717 A,B,	23-07-1978
		FR 2378014 A	18-08-1978
		GB 1568021 A	21-05-1980
		GR 64093 A	22-01-1980
		HK 60083 A	02-12-1983
		HU 176895 B	28-05-1981
		IE 46376 B	18-05-1983
		IL 53857 A	27-02-1981
		IT 1102816 B	07-10-1985
		JP 53092786 A	15-08-1978
		LU 78919 A	09-04-1979
		MY 27584 A	31-12-1984
		NL 7800717 A	25-07-1978
		NO 780214 A,B,	25-07-1978
		NZ 186287 A	08-10-1980
		PH 13911 A	04-11-1980
		PL 204134 A	02-07-1979
		PT 67561 A,B	01-02-1978
		RO 72911 A	24-11-1981
		SE 444433 B	14-04-1986
		SE 7800739 A	23-07-1978
		SG 42883 G	11-01-1985
		SU 677654 A	30-07-1979
		YU 13478 A	21-01-1983
		ZA 7800365 A	26-09-1979



.

.

.

.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C229/38 C07D239/30 C07D277/24 C07D271/04 C07D285/06
 A61K31/195 A61K31/24 A61K31/505 A61K31/426 A61K31/33

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 053 434 A (AMERICAN HOSPITAL SUPPLY CORP) 9. Juni 1982 (1982-06-09) Seite 1, Zeile 5 - Zeile 10 Seite 2, Zeile 22 -Seite 5, Zeile 16 Beispiele XV,XVI,XVIII,XIX; Tabelle I ---	1-18
A	DE 196 42 255 A (BAYER AG) 16. April 1998 (1998-04-16) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche ---	1-18
A	US 4 629 737 A (CANTELLO BARRIE C C) 16. Dezember 1986 (1986-12-16) Spalte 1, Zeile 1 -Spalte 3, Zeile 25 Anspruch 1 --- --/--	1-13

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. Dezember 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

14/12/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

O'Sullivan, P

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 3 646 145 A (THIELE KURT) 29. Februar 1972 (1972-02-29) Spalte 1, Zeile 67 -Spalte 2, Zeile 56 Spalte 3, Zeile 62 -Spalte 4, Zeile 16 ---	1-18
A	US 4 483 867 A (SVAHN CARL M E ET AL) 20. November 1984 (1984-11-20) Zusammenfassung ---	1-18
A	US 4 154 837 A (KOBINGER WALTER ET AL) 15. Mai 1979 (1979-05-15) Zusammenfassung Beispiel 2 -----	1-18

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-2 beziehen sich auf der Verwendung von Verbindungen, jeweils charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenschaft, nämlich dass die "löslich Guanylatcyclase unabhängig von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe zu stimulieren" sind.

Die Patentansprüche umfassen daher alle Verbindungen, die diese Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Verbindung liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, die Verbindung über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht.

Zusätzlich beziehen sich die geltenden Patentansprüche 3-18 auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und als im Sinne von Art. 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend, die Verbindungen des Ausführungsbeispiels und die Verbindungen die im Anspruch 6 beschrieben sind, mit den folgenden Definitionen für die folgende Reste:

Q = Geradkettiges Alkylen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen

R3 = Wasserstoff, Halogen

W = -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-

A = Phenyl oder 2-pyridin (substituiert wie in Anspr. 6 beschreiben)

R2 = COOR₂₄, immer para Stellung.

Ansprüche 10-18 wurden ebenfalls unter Verwendung der o.a Beschränkungen recherchiert.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Kennzeichen

PCT/EP 00/08469

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0053434 A	09-06-1982	AT 17716 T	15-02-1986
		AU 546152 B	15-08-1985
		CA 1183148 A	26-02-1985
		DE 3173674 D	13-03-1986
		DK 334982 A,B,	27-07-1982
		EG 15685 A	30-12-1986
		EP 0065963 A	08-12-1982
		GR 76307 A	04-08-1984
		IL 64346 A	30-12-1988
		JP 6017345 B	09-03-1994
		JP 57502124 T	02-12-1982
		KR 8801827 B	20-09-1988
		MX 154732 A	08-12-1987
		NO 822522 A	21-07-1982
		NO 161799 B	19-06-1989
		NZ 198945 A	13-09-1985
		RO 85556 A	15-03-1985
		WO 8201870 A	10-06-1982
		US 4450173 A	22-05-1984
		ZA 8107931 A	30-03-1983
DE 19642255 A	16-04-1998	AU 5049498 A	11-05-1998
		BR 9712304 A	31-08-1999
		CZ 9901292 A	14-07-1999
		WO 9816223 A	23-04-1998
		EP 0932403 A	04-08-1999
		NO 991685 A	09-04-1999
		PL 332719 A	11-10-1999
		SK 46599 A	14-02-2000
US 4629737 A	16-12-1986	AU 557743 B	08-01-1987
		AU 1682683 A	23-02-1984
		CA 1253870 A	09-05-1989
		DE 3368258 D	22-01-1987
		EP 0099707 A	01-02-1984
		ES 524174 D	16-11-1984
		ES 8501358 A	16-02-1985
		JP 59031740 A	20-02-1984
		NZ 204901 A	06-03-1987
		ZA 8305126 A	27-06-1984
US 3646145 A	29-02-1972	DE 1593837 A	29-10-1970
		CH 503694 A	28-02-1971
		CH 543480 A	14-12-1973
		DK 129002 B	05-08-1974
		FR 8074 M	15-07-1970
		GB 1191988 A	13-05-1970
		JP 51020500 B	25-06-1976
		NL 6902911 A,B	27-08-1970
US 4483867 A	20-11-1984	AT 12224 T	15-04-1985
		CA 1202637 A	01-04-1986
		DE 3262698 D	25-04-1985
		DK 509382 A,B,	18-05-1983
		EP 0079872 A	25-05-1983
		FI 823923 A,B,	18-05-1983
		HK 49688 A	15-07-1988
		JP 1665602 C	19-05-1992

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/08469

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4483867 A		JP 3026183 B	10-04-1991
		JP 58092611 A	02-06-1983
		NO 823836 A, B,	18-05-1983
US 4154837 A	15-05-1979	DE 2702600 A	27-07-1978
		AT 361480 B	10-03-1981
		AT 11078 A	15-08-1980
		AT 361485 B	10-03-1981
		AT 614979 A	15-08-1980
		AU 516692 B	18-06-1981
		AU 3258178 A	26-07-1979
		BE 863160 A	20-07-1978
		BG 28573 A	15-05-1980
		CA 1106846 A	11-08-1981
		CH 640227 A	30-12-1983
		CS 195653 B	29-02-1980
		DD 135283 A	25-04-1979
		DK 30578 A, B,	23-07-1978
		ES 465455 A	16-09-1978
		FI 773717 A, B,	23-07-1978
		FR 2378014 A	18-08-1978
		GB 1568021 A	21-05-1980
		GR 64093 A	22-01-1980
		HK 60083 A	02-12-1983
		HU 176895 B	28-05-1981
		IE 46376 B	18-05-1983
		IL 53857 A	27-02-1981
		IT 1102816 B	07-10-1985
		JP 53092786 A	15-08-1978
		LU 78919 A	09-04-1979
		MY 27584 A	31-12-1984
		NL 7800717 A	25-07-1978
		NO 780214 A, B,	25-07-1978
		NZ 186287 A	08-10-1980
		PH 13911 A	04-11-1980
		PL 204134 A	02-07-1979
		PT 67561 A, B	01-02-1978
		RO 72911 A	24-11-1981
		SE 444433 B	14-04-1986
		SE 7800739 A	23-07-1978
		SG 42883 G	11-01-1985
		SU 677654 A	30-07-1979
		YU 13478 A	21-01-1983
		ZA 7800365 A	26-09-1979

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Classification No
PCT/EP 00/08469

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C229/38 C07D239/30 C07D277/24 C07D271/04 C07D285/06
A61K31/195 A61K31/24 A61K31/505 A61K31/426 A61K31/33

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 053 434 A (AMERICAN HOSPITAL SUPPLY CORP) 9 June 1982 (1982-06-09) page 1, line 5 - line 10 page 2, line 22 -page 5, line 16 examples XV,XVI,XVIII,XIX; table I ----	1-18
A	DE 196 42 255 A (BAYER AG) 16 April 1998 (1998-04-16) cited in the application claims ----	1-18
A	US 4 629 737 A (CANTELLO BARRIE C C) 16 December 1986 (1986-12-16) column 1, line 1 -column 3, line 25 claim 1 ----- -/--	1-13

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 December 2000

Date of mailing of the international search report

14/12/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

O'Sullivan, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

CT/EP 00/08469

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3 646 145 A (THIELE KURT) 29 February 1972 (1972-02-29) column 1, line 67 -column 2, line 56 column 3, line 62 -column 4, line 16 -----	1-18
A	US 4 483 867 A (SVAHN CARL M E ET AL) 20 November 1984 (1984-11-20) abstract -----	1-18
A	US 4 154 837 A (KOBINGER WALTER ET AL) 15 May 1979 (1979-05-15) abstract example 2 -----	1-18

Continuation of box I.2

Claims Nos. 1-2 relate to the use of compounds which are respectively characterized by a desirable property, ie the « soluble guanylate cyclases can be stimulated independently from the haeme group located in the enzyme ».

The patent claims therefore include all compounds which exhibit this property. However, only a small proportion of the above compounds are supported by the description according to the terms of PCT Article 5. In the present case, the patent claims lack the appropriate support and the patent application lacks the required disclosure to such an extent that a meaningful search is impossible. The patent claims also lack clarity as required by PCT Article 6, wherein an attempt is made to define the compound by a respectively desired result. This lack of clarity is such that a meaningful search encompassing the entire range of protection sought is also impossible.

In addition, patent claims nos. 3-18 relate to a disproportionately large number of possible compounds, whereby only a small proportion of the above are supported by the description according to the terms of PCT Article 6 and/or can be considered disclosed under the terms of PCT Article 5. In the present case, the patent claims lack the appropriate support and the patent application lacks the required disclosure to such an extent that a meaningful search encompassing the entire scope of protection sought seems impossible. For this reason, the search was directed at parts of the claims which appear to be supported and disclosed according to the above-mentioned terms, i.e. the parts relating to the compounds embodied in the examples and the compounds described in Claim No. 6, with the following definitions for the following radicals:

Q = straight-chain alkylene with up to 9 carbon atoms

R₃ = hydrogen, halogen

W = -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-

A = Phenyl or 2-pyridin (substituted as described in Claim No. 6)

R₂ = C₀₀R₂₄, always in para position.

Claims Nos. 10-18 were also searched subject to the above-mentioned restrictions

The applicant is reminded that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). The EPO, in its capacity as the authority entrusted with the internal preliminary examination, does not as a general rule conduct a preliminary examination of subject matter for which no search report is available. This also applies to the case where the patent claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or to the case where the applicant provides new patent claims pursuant to the procedure mentioned in PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

Information on patent family members

PCT/EP 00/08469

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0053434	A	09-06-1982	AT 17716 T	15-02-1986
			AU 546152 B	15-08-1985
			CA 1183148 A	26-02-1985
			DE 3173674 D	13-03-1986
			DK 334982 A,B,	27-07-1982
			EG 15685 A	30-12-1986
			EP 0065963 A	08-12-1982
			GR 76307 A	04-08-1984
			IL 64346 A	30-12-1988
			JP 6017345 B	09-03-1994
			JP 57502124 T	02-12-1982
			KR 8801827 B	20-09-1988
			MX 154732 A	08-12-1987
			NO 822522 A	21-07-1982
			NO 161799 B	19-06-1989
			NZ 198945 A	13-09-1985
			RO 85556 A	15-03-1985
			WO 8201870 A	10-06-1982
			US 4450173 A	22-05-1984
			ZA 8107931 A	30-03-1983
DE 19642255	A	16-04-1998	AU 5049498 A	11-05-1998
			BR 9712304 A	31-08-1999
			CZ 9901292 A	14-07-1999
			WO 9816223 A	23-04-1998
			EP 0932403 A	04-08-1999
			NO 991685 A	09-04-1999
			PL 332719 A	11-10-1999
			SK 46599 A	14-02-2000
US 4629737	A	16-12-1986	AU 557743 B	08-01-1987
			AU 1682683 A	23-02-1984
			CA 1253870 A	09-05-1989
			DE 3368258 D	22-01-1987
			EP 0099707 A	01-02-1984
			ES 524174 D	16-11-1984
			ES 8501358 A	16-02-1985
			JP 59031740 A	20-02-1984
			NZ 204901 A	06-03-1987
			ZA 8305126 A	27-06-1984
US 3646145	A	29-02-1972	DE 1593837 A	29-10-1970
			CH 503694 A	28-02-1971
			CH 543480 A	14-12-1973
			DK 129002 B	05-08-1974
			FR 8074 M	15-07-1970
			GB 1191988 A	13-05-1970
			JP 51020500 B	25-06-1976
			NL 6902911 A,B	27-08-1970
US 4483867	A	20-11-1984	AT 12224 T	15-04-1985
			CA 1202637 A	01-04-1986
			DE 3262698 D	25-04-1985
			DK 509382 A,B,	18-05-1983
			EP 0079872 A	25-05-1983
			FI 823923 A,B,	18-05-1983
			HK 49688 A	15-07-1988
			JP 1665602 C	19-05-1992

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Publication No
PCT/EP88/08469

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4483867 A		JP 3026183 B	10-04-1991
		JP 58092611 A	02-06-1983
		NO 823836 A,B,	18-05-1983
US 4154837 A	15-05-1979	DE 2702600 A	27-07-1978
		AT 361480 B	10-03-1981
		AT 11078 A	15-08-1980
		AT 361485 B	10-03-1981
		AT 614979 A	15-08-1980
		AU 516692 B	18-06-1981
		AU 3258178 A	26-07-1979
		BE 863160 A	20-07-1978
		BG 28573 A	15-05-1980
		CA 1106846 A	11-08-1981
		CH 640227 A	30-12-1983
		CS 195653 B	29-02-1980
		DD 135283 A	25-04-1979
		DK 30578 A,B,	23-07-1978
		ES 465455 A	16-09-1978
		FI 773717 A,B,	23-07-1978
		FR 2378014 A	18-08-1978
		GB 1568021 A	21-05-1980
		GR 64093 A	22-01-1980
		HK 60083 A	02-12-1983
		HU 176895 B	28-05-1981
		IE 46376 B	18-05-1983
		IL 53857 A	27-02-1981
		IT 1102816 B	07-10-1985
		JP 53092786 A	15-08-1978
		LU 78919 A	09-04-1979
		MY 27584 A	31-12-1984
		NL 7800717 A	25-07-1978
		NO 780214 A,B,	25-07-1978
		NZ 186287 A	08-10-1980
		PH 13911 A	04-11-1980
		PL 204134 A	02-07-1979
		PT 67561 A,B	01-02-1978
		RO 72911 A	24-11-1981
		SE 444433 B	14-04-1986
		SE 7800739 A	23-07-1978
		SG 42883 G	11-01-1985
		SU 677654 A	30-07-1979
		YU 13478 A	21-01-1983
		ZA 7800365 A	26-09-1979



INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. Pat. Anzeichen

PCT/EP/00/08469

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C229/38 C07D239/30 C07D277/24 C07D271/04 C07D285/06
A61K31/195 A61K31/24 A61K31/505 A61K31/426 A61K31/33

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 053 434 A (AMERICAN HOSPITAL SUPPLY CORP) 9. Juni 1982 (1982-06-09) Seite 1, Zeile 5 - Zeile 10 Seite 2, Zeile 22 -Seite 5, Zeile 16 Beispiele XV,XVI,XVIII,XIX; Tabelle I ---	1-18
A	DE 196 42 255 A (BAYER AG) 16. April 1998 (1998-04-16) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche ---	1-18
A	US 4 629 737 A (CANTELLO BARRIE C C) 16. Dezember 1986 (1986-12-16) Spalte 1, Zeile 1 -Spalte 3, Zeile 25 Anspruch 1 --- -/--	1-13

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. Dezember 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

14/12/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

O'Sullivan, P

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 3 646 145 A (THIELE KURT) 29. Februar 1972 (1972-02-29) Spalte 1, Zeile 67 -Spalte 2, Zeile 56 Spalte 3, Zeile 62 -Spalte 4, Zeile 16 ----	1-18
A	US 4 483 867 A (SVAHN CARL M E ET AL) 20. November 1984 (1984-11-20) Zusammenfassung ----	1-18
A	US 4 154 837 A (KOBINGER WALTER ET AL) 15. Mai 1979 (1979-05-15) Zusammenfassung Beispiel 2 -----	1-18

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-2 beziehen sich auf der Verwendung von Verbindungen, jeweils charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenschaft, nämlich dass die "löslich Guanylatcyclase unabhängig von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe zu stimulieren" sind.

Die Patentansprüche umfassen daher alle Verbindungen, die diese Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Verbindung liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, die Verbindung über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht.

Zusätzlich beziehen sich die geltenden Patentansprüche 3-18 auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und als im Sinne von Art. 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend, die Verbindungen des Ausführungsbeispiels und die Verbindungen die im Anspruch 6 beschrieben sind, mit den folgenden Definitionen für die folgende Reste:

Q = Geradkettiges Alkyl mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen

R3 = Wasserstoff, Halogen

W = -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-

A = Phenyl oder 2-pyridin (substituiert wie in Anspr. 6 beschreiben)

R2 = COOR₂₄, immer para Stellung.

Ansprüche 10-18 wurden ebenfalls unter Verwendung der o.a Beschränkungen recherchiert.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Patentzeichen
PCT/E/08469

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0053434 A	09-06-1982	AT 17716 T	15-02-1986
		AU 546152 B	15-08-1985
		CA 1183148 A	26-02-1985
		DE 3173674 D	13-03-1986
		DK 334982 A,B,	27-07-1982
		EG 15685 A	30-12-1986
		EP 0065963 A	08-12-1982
		GR 76307 A	04-08-1984
		IL 64346 A	30-12-1988
		JP 6017345 B	09-03-1994
		JP 57502124 T	02-12-1982
		KR 8801827 B	20-09-1988
		MX 154732 A	08-12-1987
		NO 822522 A	21-07-1982
		NO 161799 B	19-06-1989
		NZ 198945 A	13-09-1985
		RO 85556 A	15-03-1985
		WO 8201870 A	10-06-1982
		US 4450173 A	22-05-1984
		ZA 8107931 A	30-03-1983
DE 19642255 A	16-04-1998	AU 5049498 A	11-05-1998
		BR 9712304 A	31-08-1999
		CZ 9901292 A	14-07-1999
		WO 9816223 A	23-04-1998
		EP 0932403 A	04-08-1999
		NO 991685 A	09-04-1999
		PL 332719 A	11-10-1999
		SK 46599 A	14-02-2000
US 4629737 A	16-12-1986	AU 557743 B	08-01-1987
		AU 1682683 A	23-02-1984
		CA 1253870 A	09-05-1989
		DE 3368258 D	22-01-1987
		EP 0099707 A	01-02-1984
		ES 524174 D	16-11-1984
		ES 8501358 A	16-02-1985
		JP 59031740 A	20-02-1984
		NZ 204901 A	06-03-1987
		ZA 8305126 A	27-06-1984
US 3646145 A	29-02-1972	DE 1593837 A	29-10-1970
		CH 503694 A	28-02-1971
		CH 543480 A	14-12-1973
		DK 129002 B	05-08-1974
		FR 8074 M	15-07-1970
		GB 1191988 A	13-05-1970
		JP 51020500 B	25-06-1976
		NL 6902911 A,B	27-08-1970
US 4483867 A	20-11-1984	AT 12224 T	15-04-1985
		CA 1202637 A	01-04-1986
		DE 3262698 D	25-04-1985
		DK 509382 A,B,	18-05-1983
		EP 0079872 A	25-05-1983
		FI 823923 A,B,	18-05-1983
		HK 49688 A	15-07-1988
		JP 1665602 C	19-05-1992

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung und Datum der Veröffentlichung der Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

CT/EP 00/08469

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4483867 A		JP 3026183 B	10-04-1991
		JP 58092611 A	02-06-1983
		NO 823836 A, B,	18-05-1983
US 4154837 A	15-05-1979	DE 2702600 A	27-07-1978
		AT 361480 B	10-03-1981
		AT 11078 A	15-08-1980
		AT 361485 B	10-03-1981
		AT 614979 A	15-08-1980
		AU 516692 B	18-06-1981
		AU 3258178 A	26-07-1979
		BE 863160 A	20-07-1978
		BG 28573 A	15-05-1980
		CA 1106846 A	11-08-1981
		CH 640227 A	30-12-1983
		CS 195653 B	29-02-1980
		DD 135283 A	25-04-1979
		DK 30578 A, B,	23-07-1978
		ES 465455 A	16-09-1978
		FI 773717 A, B,	23-07-1978
		FR 2378014 A	18-08-1978
		GB 1568021 A	21-05-1980
		GR 64093 A	22-01-1980
		HK 60083 A	02-12-1983
		HU 176895 B	28-05-1981
		IE 46376 B	18-05-1983
		IL 53857 A	27-02-1981
		IT 1102816 B	07-10-1985
		JP 53092786 A	15-08-1978
		LU 78919 A	09-04-1979
		MY 27584 A	31-12-1984
		NL 7800717 A	25-07-1978
		NO 780214 A, B,	25-07-1978
		NZ 186287 A	08-10-1980
		PH 13911 A	04-11-1980
		PL 204134 A	02-07-1979
		PT 67561 A, B	01-02-1978
		RO 72911 A	24-11-1981
		SE 444433 B	14-04-1986
		SE 7800739 A	23-07-1978
		SG 42883 G	11-01-1985
		SU 677654 A	30-07-1979
		YU 13478 A	21-01-1983
		ZA 7800365 A	26-09-1979

Neuartige Aminodicarbonsäurederivate mit pharmazeutischen Eigenschaften

Die vorliegende Erfindung betrifft neue chemische Verbindungen, welche die lösliche Guanylatcyclase auch über einen neuartigen, ohne Beteiligung der Häm-Gruppe des Enzyms verlaufenden Wirkmechanismus stimulieren, ihre Herstellung
5 und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Eines der wichtigsten zellulären Übertragungssysteme in Säugerzellen ist das cyclische Guanosinmonophosphat (cGMP). Zusammen mit Stickstoffmonoxid (NO),
10 das aus dem Endothel freigesetzt wird und hormonelle und mechanische Signale überträgt, bildet es das NO/cGMP-System. Die Guanylatcyclasen katalysieren die Biosynthese von cGMP aus Guanosintriposphat (GTP). Die bisher bekannten Vertreter dieser Familie lassen sich sowohl nach strukturellen Merkmalen als auch nach
15 der Art der Liganden in zwei Gruppen aufteilen: Die partikulären, durch natriuretische Peptide stimulierbaren Guanylatcyclasen und die löslichen, durch NO stimulierbaren Guanylatcyclasen. Die löslichen Guanylatcyclasen bestehen aus zwei Unter-
einheiten und enthalten höchstwahrscheinlich ein Häm pro Heterodimer, das ein Teil des regulatorischen Zentrums ist. Dieses hat eine zentrale Bedeutung für den Aktivie-
20 rungsmechanismus. NO kann an das Eisenatom des Häms binden und so die Aktivität des Enzyms deutlich erhöhen. Hämfreie Präparationen lassen sich hingegen nicht durch NO stimulieren. Auch CO ist in der Lage, am Eisen-Zentralatom des Häms anzugreifen, wobei die Stimulierung durch CO deutlich geringer ist als die durch
NO.

25 Durch die Bildung von cGMP und der daraus resultierenden Regulation von Phosphodiesterasen, Ionenkanälen und Proteinkinasen spielt die Guanylatcyclase eine entscheidende Rolle bei unterschiedlichen physiologischen Prozessen, insbesondere bei der Relaxation und Proliferation glatter Muskelzellen, der Plättchenaggregation
30 und -adhäsion und der neuronalen Signalübertragung sowie bei Erkrankungen, welche auf einer Störung der vorstehend genannten Vorgänge beruhen. Unter pathophy-



siologischen Bedingungen kann das NO/cGMP-System supprimiert sein, was zum Beispiel zu Bluthochdruck, einer Plättchenaktivierung, einer vermehrten Zellproliferation, endothelialer Dysfunktion, Atherosklerose, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Thrombosen, Schlaganfall und Myokardinfarkt führen kann.

5

Eine auf die Beeinflussung des cGMP-Signalweges in Organismen abzielende NO-unabhängige Behandlungsmöglichkeit für derartige Erkrankungen ist aufgrund der zu erwartenden hohen Effizienz und geringen Nebenwirkungen ein vielversprechender Ansatz.

10

Zur therapeutischen Stimulation der löslichen Guanylatcyclase wurden bisher ausschließlich Verbindungen wie organische Nitrate verwendet, deren Wirkung auf NO beruht. Dieses wird durch Biokonversion gebildet und aktiviert die lösliche Guanylatcyclase durch Angriffe am Eisenzentralatom des Häms. Neben den Nebenwirkungen gehört die Toleranzentwicklung zu den entscheidenden Nachteilen dieser Behandlungsweise.

In den letzten Jahren wurden einige Substanzen beschrieben, die die lösliche Guanylatcyclase direkt, d.h. ohne vorherige Freisetzung von NO stimulieren, wie beispielsweise 3-(5'-Hydroxymethyl-2'-furyl)-1-benzylindazol (YC-1, Wu et al., Blood 84 (1994), 4226; Mülsch et al., Br.J.Pharmacol. 120 (1997), 681), Fettsäuren (Goldberg et al, J. Biol. Chem. 252 (1977), 1279), Diphenyliodoniumhexafluorophosphat (Pettibone et al., Eur. J. Pharmacol. 116 (1985), 307), Isoliquiritigenin (Yu et al., Brit. J. Pharmacol. 114 (1995), 1587), sowie verschiedene substituierte Pyrazolderivate (WO 98/16223, WO 98/16507 und WO 98/23619).

Die bisher bekannten Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase stimulieren das Enzym entweder direkt über die Häm-Gruppe (Kohlenmonoxid, Stickstoffmonoxid oder Diphenyliodoniumhexafluorophosphat) durch Interaktion mit dem Eisenzentrum der Häm-Gruppe und eine sich daraus ergebende, zur Erhöhung der Enzymaktivität führende Konformationsänderung (Gerzer et al., FEBS Lett.

30



132(1981), 71), oder über einen Häm-abhängigen Mechanismus, der unabhängig von NO ist, aber zu einer Potenzierung der stimulierenden Wirkung von NO oder CO führt (z.B. YC-1, Hoenicka et al., J. Mol. Med. (1999) 14; oder die in der WO 98/16223, WO 98/16507 und WO 98/23619 beschriebenen Pyrazolderivate).

5

Die in der Literatur behauptete stimulierende Wirkung von Isoliquiritigenin und von Fettsäuren, wie z. B. Arachidonsäure, Prostaglandinendoperoxide und Fettsäurehydroperoxide auf die lösliche Guanylatcyclase konnte nicht bestätigt werden (vgl. z.B. Hoenicka et al., J. Mol. Med. 77 (1999), 14).

10

Entfernt man von der löslichen Guanylatcyclase die Häm-Gruppe, zeigt das Enzym immer noch eine nachweisbare katalytische Basalaktivität, d.h. es wird nach wie vor cGMP gebildet. Die verbleibende katalytische Basalaktivität des Häm-freien Enzyms ist durch keinen der vorstehend genannten bekannten Stimulatoren stimulierbar.

15

Es wurde eine Stimulation von Häm-freier löslicher Guanylatcyclase durch Protoporphyrin IX beschrieben (Ignarro et al., Adv. Pharmacol. 26 (1994), 35). Allerdings kann Protoporphyrin IX als Mimik für das NO-Häm-Addukt angesehen werden, weshalb die Zugabe von Protoporphyrin IX zur löslichen Guanylatcyclase zur Bildung einer der durch NO stimulierten Häm-haltigen löslichen Guanylatcyclase entsprechenden Struktur des Enzyms führen dürfte. Dies wird auch durch die Tatsache belegt, dass die stimulierende Wirkung von Protoporphyrin IX durch den vorstehend beschriebenen NO-unabhängigen, aber Häm-abhängigen Stimulator YC-1 erhöht wird (Mülsch et al., Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 355, R47).

20

25

Bislang wurden somit keine Verbindungen beschrieben, welche die lösliche Guanylatcyclase unabhängig von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe stimulieren können.



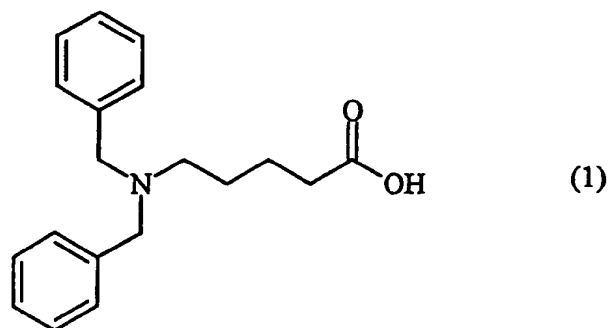
Es war die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislaufkrankungen oder anderen über eine Beeinflussung des cGMP-Signalweges in Organismen therapierbaren Erkrankungen zu entwickeln.

- 5 Die vorstehende Aufgabe wird durch die Verwendung von Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln gelöst, welche in der Lage sind, die lösliche Guanylatcyclase auch unabhängig von NO und von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe zu stimulieren.
- 10 Überraschend wurde gefunden, dass es Verbindungen gibt, welche die lösliche Guanylatcyclase auch unabhängig von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe stimulieren können. Die biologische Aktivität dieser Stimulatoren beruht auf einem völlig neuen Mechanismus der Stimulierung der löslichen Guanylatcyclase. Im Gegensatz zu den vorstehend beschriebenen, aus dem Stand der Technik als
- 15 Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase bekannten Verbindungen sind die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Lage, sowohl die Häm-haltige als auch die Häm-freie Form der löslichen Guanylatcyclase zu stimulieren. Die Stimulierung des Enzyms verläuft bei diesen neuen Stimulatoren also über einen Häm-unabhängigen Weg, was auch dadurch belegt wird, dass die neuen Stimulatoren am Häm-haltigen
- 20 Enzym einerseits keine synergistische Wirkung mit NO zeigen und andererseits sich die Wirkung dieser neuartigen Stimulatoren nicht durch den Häm-abhängigen Inhibitor der löslichen Guanylatcyclase, 1*H*-1,2,4-Oxadiazol-(4,3*a*)-chinoxalin-1-on (ODQ), blockieren lässt.
- 25 Dies stellt einen neuen Therapieansatz zur Behandlung von Herz-Kreislaufkrankungen und anderen über eine Beeinflussung des cGMP-Signalweges in Organismen therapierbaren Erkrankungen dar.

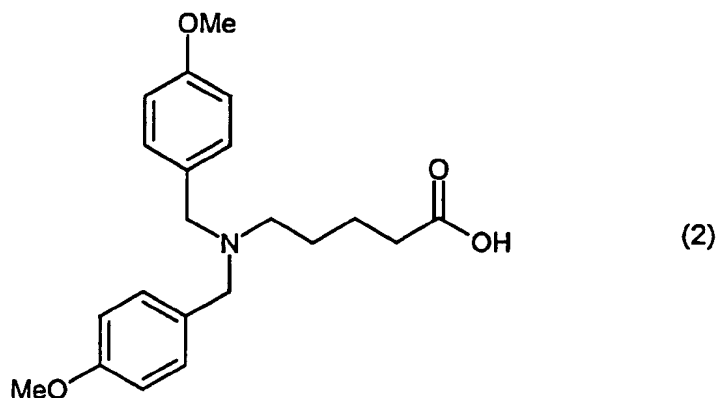
In der EP-A-0 345 068 ist unter anderem die Aminoalkancarbonsäure (1) als

30 Zwischenprodukt bei der Synthese von GABA-Antagonisten beschrieben:





In der WO 93/00359 ist die Aminoalkancarbonsäure (2) als Intermediat in der Peptid-Synthese sowie dessen Verwendung als Wirkstoff zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems beschrieben:

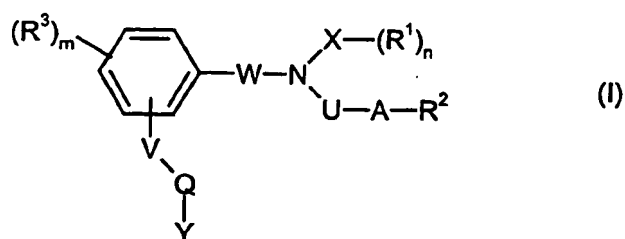


In keiner dieser beiden Schriften ist jedoch beschrieben, dass derartige Aminoalkancarbonsäuren einen von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe unabhängigen stimulierenden Effekt auf die lösliche Guanylatcyclase ausüben können.

10

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden zur von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe unabhängigen Stimulation der löslichen Guanylatcyclase Aminoalkancarbonsäuren der Formel (I) eingesetzt:





worin

V fehlt, O, NR^4 , NR^4CONR^4 , NR^4CO , NR^4SO_2 , COO , CONR^4 oder S(O)_o bedeutet,

worin

R^4 unabhängig von einem weiteren gegebenenfalls vorhandenen Rest R^4 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Arylalkyl mit 7 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

o 0, 1 oder 2 bedeutet,

Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_p , NR^5 , CO, NR^5SO_2 oder CONR^5 enthalten können, und ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Kette unter



Bildung eines drei- bis achtgliedrigen Rings miteinander verbunden sein können,

worin

5

R^5 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

10

p 0, 1 oder 2 bedeutet,

15

Y Wasserstoff, NR^8R^9 , Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die auch über N gebunden sein können,

20

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, CN, SR^6 , NO_2 , NR^8R^9 , NR^7COR^{10} , $NR^7CONR^7R^{10}$ oder $CONR^{11}R^{12}$ substituiert sein können,

25

worin

30

R^6 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes



Halogenalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5 R^7 unabhängig von einem gegebenenfalls vorhandenen weiteren Rest R^7 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10 R^8, R^9, R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Arylalkyl mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{13} bedeuten, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO_2 , NH_2 , $NHCOR^7$, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, 20 oder zwei Substituenten aus R^8 und R^9 oder R^{11} und R^{12} miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Rings verbunden sein können, der O oder N enthalten kann,

25 worin

R^{13} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO_2 , Alkyl, Alkoxy, Halogen-

30



alkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

- 5 R^{10} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;
- 10
- 15 und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sein können, die auch über N gebunden sein können,
- 20 welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁷, SO₂NR⁷, CONR⁷, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 8 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy, Carbonylalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes
- 25
- 30



Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Halogen, SR^6 , CN , NO_2 , NR^8R^9 , $\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ oder $\text{NR}^{14}\text{COR}^{17}$ substituiert sein können,

worin

5 R^{14} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10 $\text{R}^{15}, \text{R}^{16}$ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{18} bedeuten, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN , NO_2 , NH_2 , NHCOR^7 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

worin

20 R^{18} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN , NO_2 , NH_2 , NHCOR^7 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

30 und



5 R^{17} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

15 und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

20 R^3 Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO₂ oder NR¹⁹R²⁰ bedeutet, worin

25 R^{19} und R^{20} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

30 m eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,



- 5 W geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 6 Kohlenstoff-
atomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 6
Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine Gruppe aus O, S(O)_q,
NR²¹, CO oder CONR²¹ enthalten können, oder CO, NHCO oder
OCO bedeutet,
- worin
- 10 q 0, 1 oder 2 bedeutet,
- R²¹ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis
zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Koh-
lenstoffatomen bedeutet,
- 15 U geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen
bedeutet,
- A Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen He-
terocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen
20 aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,
welche gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Halogen, geradkettiges
oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl,
geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Halogenalkoxy oder Alkoxy-
carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO₂ oder NR²²R²³ sub-
25 stituiert sein können,
 worin
- R²² und R²³ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff,
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis
30 zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3



bis 8 Kohlenstoffatomen, Carbonylalkyl oder Sulfonylalkyl bedeuten,

R^2 Tetrazolyl, $COOR^{24}$ oder $CONR^{25}R^{26}$ bedeutet,

5

Worin

R^{24}

Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen

10

R^{25} und R^{26}

jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{27} bedeuten,

15

oder R^{25} und R^{26} zusammen ein fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden, der N oder O enthalten kann,

worin

20

R^{27}

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

25

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO_2 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

30



- 5 X geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 12 Kohlenstoff-
atomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 12
Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus O,
S(O)_r, NR²⁸, CO oder CONR²⁹, Aryl oder Aryloxy mit 6 bis 10
Kohlenstoffatomen enthalten können, wobei der Arylrest seinerseits
ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halo-
genalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substi-
tuiert sein kann, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vor-
stehenden Ketten durch eine Alkylkette unter Bildung eines drei- bis
10 achtgliedrigen Rings miteinander verbunden sind,
- worin
- 15 r 0, 1 oder 2 bedeutet,
- R²⁸ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder
Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 20 R²⁹ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8
Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoff-
atomen bedeutet,
- n 1 oder 2 bedeutet;
- 25 R¹ Tetrazolyl, COOR³⁰ oder CONR³¹R³² bedeutet,
- worin
- 30 R³⁰ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen
oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen



5 R^{31} und R^{32} jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{33} bedeuten,

 worin

10 R^{33} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,
15 wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO_2 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

 sowie deren Stereoisomere und Salze.

20

Bevorzugt sind hierbei Verbindungen der Formel (I),

 worin

25 V fehlt, O, NR^4 , NR^4CONR^4 , NR^4CO , NR^4SO_2 , COO, $CONR^4$ oder $S(O)_6$ bedeutet,

 worin

30 R^4 unabhängig von einem weiteren gegebenenfalls vorhandenen Rest R^4 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit



bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Arylalkyl mit 7 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

o 0, 1 oder 2 bedeutet,

Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_p, NR⁵, CO, NR⁵SO₂ oder CONR⁵ enthalten können, und ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Kette unter Bildung eines drei- bis achtegliedrigen Rings miteinander verbunden sein können,

worin

R⁵ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

p 0, 1 oder 2 bedeutet,

Y Wasserstoff, NR⁸R⁹, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O



oder geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die auch über N gebunden sein können, wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, CN, SR^6 , NO_2 , NR^8R^9 , NR^7COR^{10} , $NR^7CONR^7R^{10}$ oder $CONR^{11}R^{12}$ substituiert sein können,

worin

15

R^6 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

R^7 unabhängig von einem gegebenenfalls vorhandenen weiteren Rest R^7 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

25

R^8 , R^9 , R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Arylalkyl mit 8 bis 18

30



5

Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{13} bedeuten, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO_2 , NH_2 , NHCOR^7 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder zwei Substituenten aus R^8 und R^9 oder R^{11} und R^{12} miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Rings verbunden sein können, der O oder N enthalten kann,

10

worin

15

R^{13} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO_2 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

20

25

30

R^{10} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO_2 , NH_2 , NHCOR^7 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;



- 5 und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sein können, die auch über N gebunden sein können,
- 10 welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁷, SO₂NR⁷, CONR⁷, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 8 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy, Carbonylalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Halogen, SR⁶, CN, NO₂, NR⁸R⁹, CONR¹⁵R¹⁶ oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,
- 15
- 20 worin
- 25 R¹⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R¹⁵, R¹⁶ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R¹⁸ bedeuten,
- 30
- worin



R¹⁸ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,
wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und

R¹⁷ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können.

R³ Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,



- m eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,
- 5 W geradkettiges oder verzweigtes Alkylen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- U $\text{-CH}_2\text{-}$ bedeutet,
- 10 A Phenyl oder einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,
welche gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, substituiert sein können,
- 15 R² COOR²⁴ bedeutet,
- 20 worin
- R²⁴ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 25 X geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenyl, Phenyloxy, O, CO oder CONR²⁹ enthalten können,
- 30 worin



R^{29} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5 n 1 oder 2 bedeutet;

R^1 $COOR^{30}$ bedeutet,

 worin

10

R^{30} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.

15 Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

 worin

V fehlt, O, S oder NR^4 bedeutet,

20

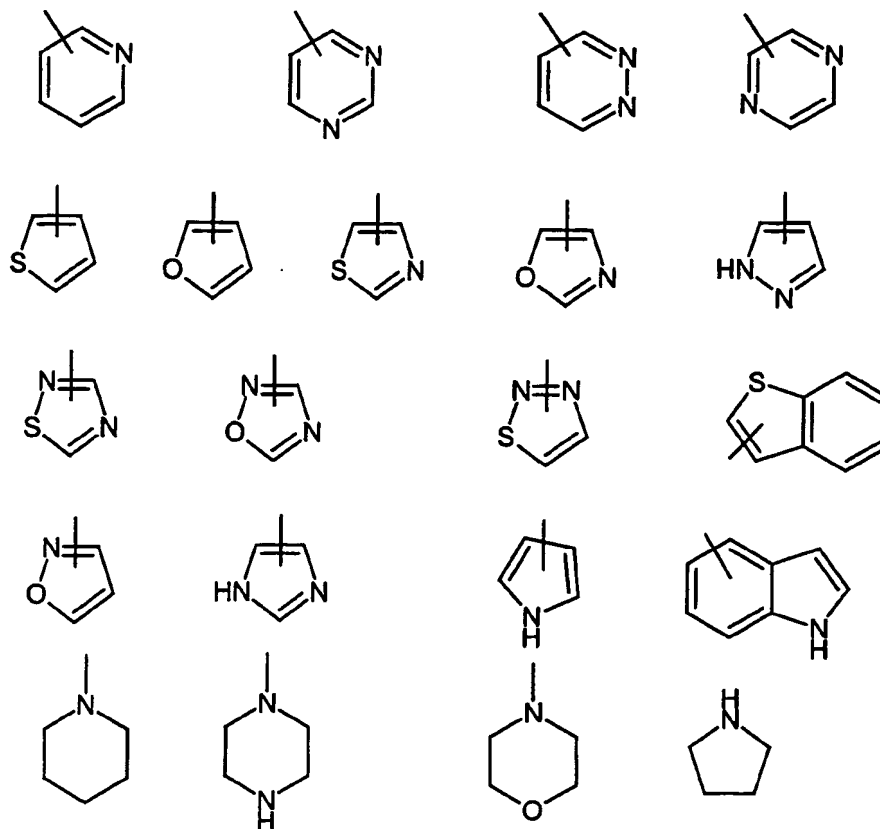
 worin

R^4 Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

25 Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die einfach durch Halogen substituiert sein können,

30 Y H, NR^8R^9 , Cyclohexyl, Phenyl, Naphtyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe





bedeutet, die auch über N gebunden sein können,

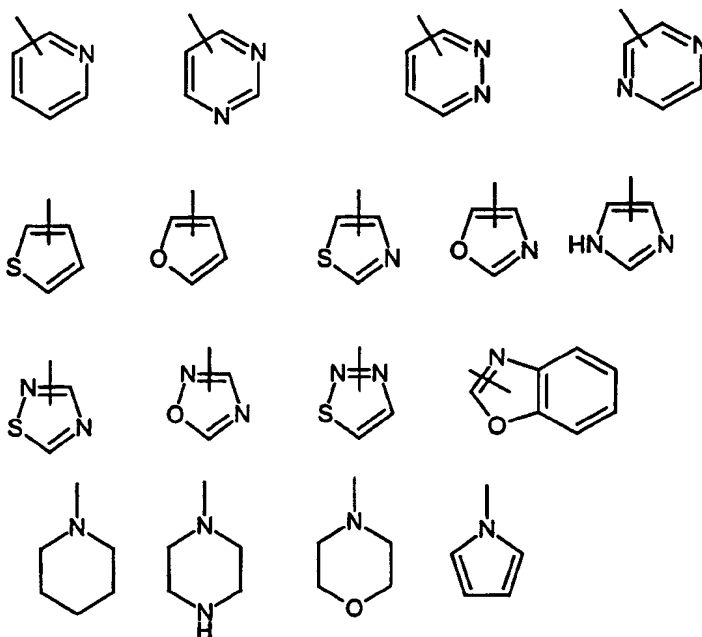
wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradket-
 tiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl,
 geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweig-
 tes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy,
 geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder
 verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen,
 geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 6
 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, NO₂, SR⁶, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰ oder
 CONR¹¹R¹² substituiert sein können,

worin



- 5 R^6 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R^7 Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 10 R^8, R^9, R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeuten,
- wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein kann,
- 15 oder zwei Substituenten aus R^8 und R^9 oder R^{11} und R^{12} miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Ring verbunden sein können, der durch O oder N unterbrochen sein kann,
- 20 R^{10} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet,
- wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein kann;
- 25
- und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe





substituiert sein können,

5 welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁴,
 SO₂NR⁷, CONR⁷, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen,
 geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder
 verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem
 Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl,
 geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 4 Kohlen-
 10 stoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch
 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes
 Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges
 oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes
 Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, CN,
 15 SCH₃, OCF₃, NO₂, NR⁸R⁹ oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,

worin



R¹⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet.

5 und

R¹⁷ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein können;

20 und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

25 R^3 Wasserstoff oder Fluor bedeutet.

m eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,

30 W CH₂, -CH₂CH₂-, CH₂CH₂CH₂, CH=CHCH₂ bedeutet,



- U -CH₂- bedeutet,
- 5 A Phenyl, Pyridyl, Thienyl oder Thiazolyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF₃, Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann,
- 10 R² COOR²⁴ bedeutet,
- worin
- R²⁴ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 15 X geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenyl, Phenyloxy, O, CO oder CONR³⁰ enthalten können,
- 20 worin
- R³⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 25 n 1 oder 2 bedeutet;
- R¹ COOR³⁵ bedeutet,
- 30 worin



R^{35}

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes
Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.

Ganz besonders bevorzugt sind hierbei Verbindungen der Formel (I),

5

worin

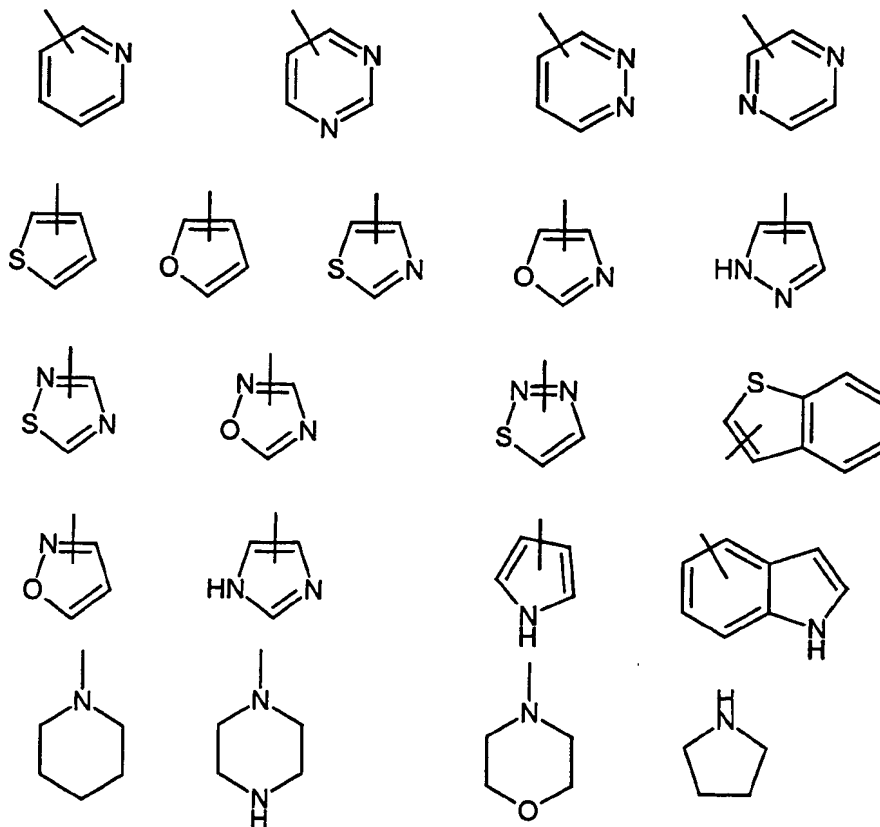
V O bedeutet,

10

Q geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 9 Kohlenstoff-
atomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradket-
tiges oder verzweigtes Alkindiyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen be-
deutet, die einfach durch Halogen substituiert sein können,

15

Y H, Cyclohexyl, Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe





bedeutet,

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, NO₂, SR⁶, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰ oder CONR¹¹R¹² substituiert sein können,

worin

R⁶ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
R⁷ Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R⁸, R⁹, R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeuten,

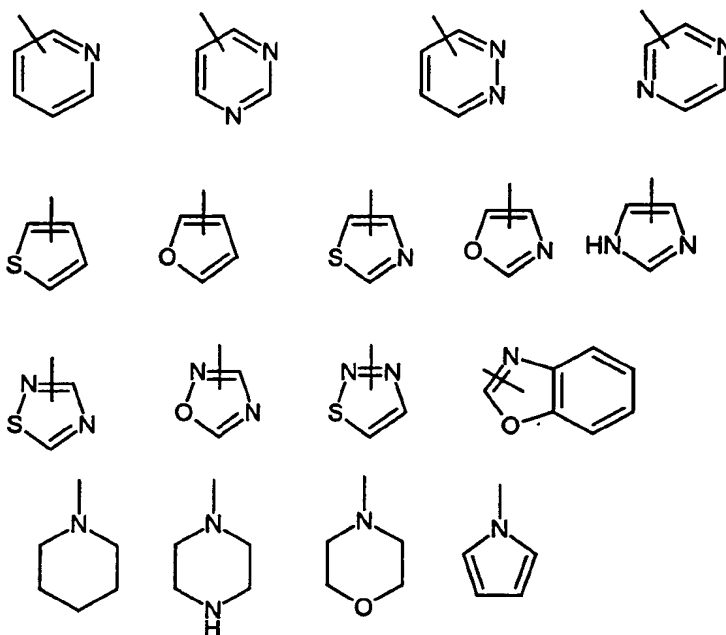
wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n- Propyl, i-Propyl, n- Butyl, s- Butyl, i- Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann,

oder zwei Substituenten aus R⁸ und R⁹ oder R¹¹ und R¹² miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Ring verbunden sein können, der durch O oder N unterbrochen sein kann,



R¹⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet, wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann;

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



substituiert sein können,

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 4 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach



durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, CN, SCH₃, OCF₃, NO₂, NR⁸R⁹ oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert
5 sein können,

worin

10 R¹⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und

15 R¹⁷ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu
20 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert
25 sein können;

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoff-
30



atomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O
anneliert sein können,

5 R^3 Wasserstoff oder Fluor bedeutet,

m eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet,

W $-CH_2-$ oder $-CH_2CH_2-$ bedeutet,

10 U $-CH_2-$ bedeutet,

A Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Methyl,
Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF_3 ,
Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann,

15

R^2 $COOR^{24}$ bedeutet,

worin

20 R^{24} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes
Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

25 X geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoff-
atomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 6
Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus
Phenyloxy, O, CO oder $CONR^{30}$ enthalten können,
worin

30 R^{30} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis
zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Koh-
lenstoffatomen bedeutet,



n 1 oder 2 bedeutet;

R¹ COOR³⁵ bedeutet,

5

worin

R³⁵ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes
Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet.

10

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), bei denen
R¹ und R² jeweils COOH bedeuten.

15

Ganz besonders bevorzugt sind gemäß der vorliegenden Erfindung Verbindungen,
bei denen

V O bedeutet,

Q CH₂ bedeutet,

20

Y Phenyl bedeutet, das mit einem Rest substituiert ist, der aus der
Gruppe, bestehend aus 2-Phenylethyl, Cyclohexyl, 4-Chlorphenyl, 4-
Methoxyphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 4-Cyanophenyl, 4-
Chlorphenoxy, 4-Methoxyphenoxy, 4-Trifluormethylphenoxy, 4-
Cyanophenoxy, 4-Methylphenyl ausgewählt ist,

25

R³ Wasserstoff oder Fluor bedeutet,

m eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet,

30

W -CH₂CH₂- bedeutet,



U -CH₂- bedeutet,

A Phenyl bedeutet,

5

R² COOH bedeutet, wobei R² in 4-Position zum Rest U angeordnet ist,

X (CH₂)₄ bedeutet,

10

R¹ COOH bedeutet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

15

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

20

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin oder Ethylendiamin.

25

30



Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racem-

5 formen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise, beispielsweise durch Racematspaltung oder chromatographische Trennung, in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen. In den erfindungsgemäßen Verbindungen vorhandene Doppelbindungen können in der cis- oder trans- Konfiguration (Z- oder E-Form) vorliegen.

10

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten soweit nicht anders angegeben im allgemeinen die folgende Bedeutung:

15 Alkyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Isohexyl, Heptyl, Isoheptyl, Octyl und Isooctyl, Nonyl, Decyl, Dodeyl, Eicosyl genannt.

20 Alkylen steht im allgemeinen für eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methylen, Ethylen, Propylen, α -Methylethylen, β -Methylethylen, α -Ethylethylen, β -Ethylethylen, Butylen, α -Methylpropylen, β -Methylpropylen, γ -Methylpropylen, α -Ethylpropylen, β -Ethylpropylen, γ -Ethylpropylen, Pentylen, Hexylen, Heptylen, Octylen, Nonylen,

25 Decylen, Dodeylen und Eicosylen genannt.

Alkenyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Doppelbindungen. Beispielsweise seien Allyl, Propenyl, Iso-

30 propenyl, Butenyl, Isobutenyl, Pentenyl, Isopentenyl, Hexenyl, Isohexenyl, Heptenyl, Isoheptenyl, Octenyl, Isooctenyl genannt.



Alkynyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Dreifachbindungen. Beispielsweise seien Ethinyl, 2-Butinyl, 2-Pentynyl und 2-Hexynyl benannt.

Alkendiyl steht im allgemeinen für eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Doppelbindungen. Beispielsweise seien Ethen-1,2-diyl, Propen-1,3-diyl, Propen-1,2-diyl, 1-Buten-1,4-diyl, 1-Buten-1,3-diyl, 1-Buten-1,2-diyl, 2-Buten-1,4-diyl, 2-Buten-1,3-diyl, 2-Buten-2,3-diyl genannt.

Alkindiyl steht im allgemeinen für eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Dreifachbindungen. Beispielsweise seien Ethin-1,2-diyl, Propin-1,3-diyl, 1-Butin-1,4-diyl, 1-Butin-1,3-diyl, 2-Buten-1,4-diyl genannt.

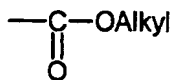
Acyl steht im allgemeinen für geradkettiges oder verzweigtes Niedrigalkyl mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen, das über eine Carbonylgruppe gebunden ist. Beispielsweise seien genannt: Acetyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, Butylcarbonyl und Isobutylcarbonyl.

Alkoxy steht im allgemeinen für einen über ein Sauerstoffatom gebundenen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 14 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, Pentoxy, Isopentoxy, Hexoxy, Isohexoxy, Heptoxy, Isoheptoxy, Octoxy oder Isooctoxy genannt. Die Begriffe "Alkoxy" und "Alkyloxy" werden synonym verwendet.

Alkoxyalkyl steht im allgemeinen für einen Alkylrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, der durch einen Alkoxyrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert ist.

Alkoxycarbonyl kann beispielsweise durch die Formel





dargestellt werden.

- 5 Alkyl steht hierbei im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 13 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien die folgenden Alkoxycarbonylreste genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl oder Isobutoxycarbonyl.
- 10 Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Beispielsweise seien Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl genannt.
- 15 Cycloalkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen Alkoxyrest, dessen Kohlenwasserstoffrest ein Cycloalkylrest ist. Der Cycloalkylrest hat im allgemeinen bis zu 8 Kohlenstoffatome. Als Beispiele seien genannt: Cyclopropyloxy und Cyclohexyloxy. Die Begriffe "Cycloalkoxy" und "Cycloalkyloxy" werden synonym verwendet.
- 20 Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.
- Halogen steht im Rahmen der Erfindung für Fluor, Chlor, Brom und Iod.
- 25 Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 10-gliedrigen, beispielsweise 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus, der bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N und/oder O enthalten kann und der im Fall eines Stickstoffatoms auch über dieses gebunden sein kann. Beispielsweise seien genannt: Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl,
- 30 Tetrahydropyranlyl, Tetrahydrofuranlyl, 1,2,3 Triazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl,



Imidazolyl, Morpholinyl oder Piperidyl. Bevorzugt sind Thiazolyl, Furyl, Oxazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl und Tetrahydropyranyl. Der Begriff "Heteroaryl" (bzw. "Hetaryl") steht für einen aromatischen heterocyclischen Rest.

5

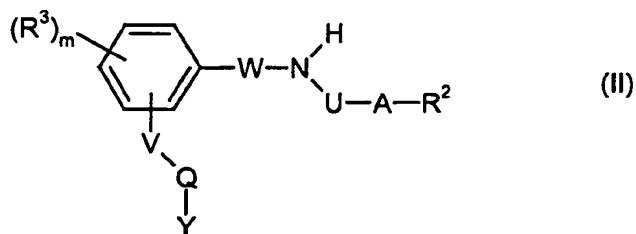
Bei den in der vorliegenden Anmeldung gezeigten Heterocyclenstrukturen ist jeweils nur eine Bindung zur benachbarten Gruppe angedeutet, z.B. bei den Heterocyclenstrukturen, die für Y in Frage kommen, die Bindung zur Einheit Q. Unabhängig davon können diese Heterocyclenstrukturen jedoch wie angegeben weitere Substituenten tragen.

10

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man

[A] Verbindungen der Formel (II)

15



mit Verbindungen der Formel (III)

20

E-X-R¹ (III)

umsetzt,

worin

R¹, R², R³, V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

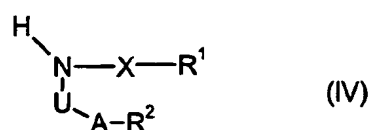
25



E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

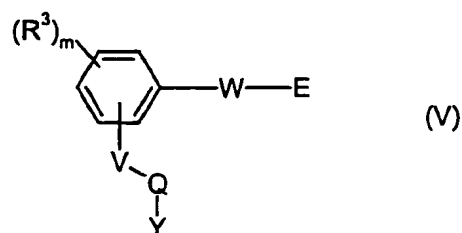
5 oder

[B] Verbindungen der Formel (IV)



10

mit Verbindungen der Formel (V)



15

umsetzt,

worin

R^1 , R^2 , R^3 , V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

20

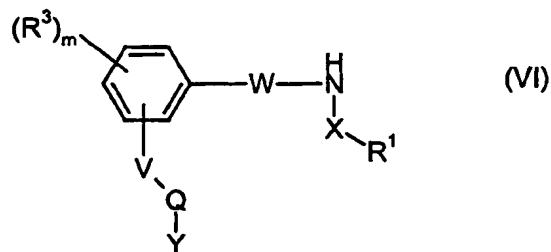
E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

oder

25



[C] Verbindungen der Formel (VI)



5 mit Verbindungen der Formel (VII)



umsetzt,

10 worin

R¹, R², R³, V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

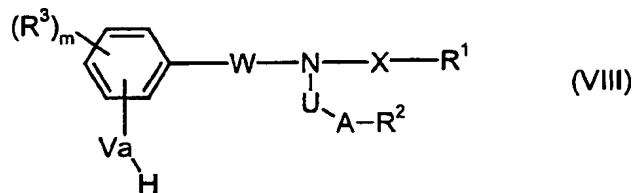
E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

15

oder

[D] Verbindungen der Formel (VIII),

20



worin



Va für O oder S steht und

$R^1, R^2, R^3, Y, Q, W, U, A, X$ und m die vorstehend angegebene Bedeutung haben

5

mit Verbindungen der Formel (IX)



10

umsetzt,
worin

Q, Y die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

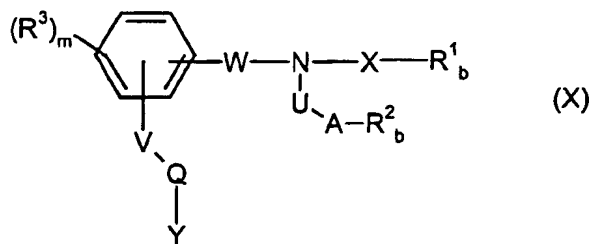
15

E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

oder

20

[E] Verbindungen der Formel (X),



25

worin



R^3 , V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

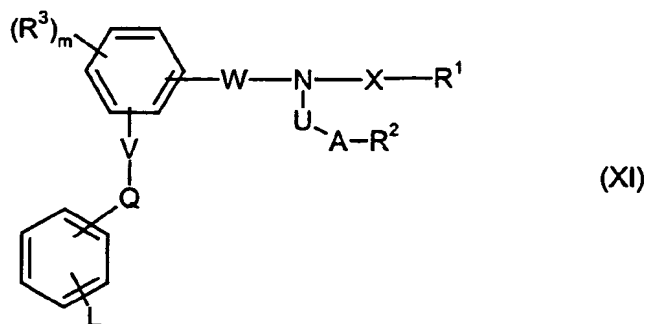
5 R^1_b und R^2_b jeweils unabhängig für CN oder COOAlk stehen, wobei Alk für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,

mit wässrigen Lösungen starker Säuren oder starker Basen in die entsprechenden freien Carbonsäuren überführt.

10

oder

[F] Verbindungen der Formel (XI)



15

worin

20 R^1 , R^2 , R^3 , V, Q, X, W, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

L für Br, I oder die Gruppe CF_3SO_2-O steht,

mit Verbindungen der Formel (XII)

25

M-Z

(XII)



worin

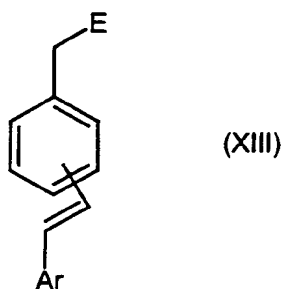
M für einen Aryl oder Heteroarylrest, einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylrest oder Cycloalkylrest oder für einen Arylalkyl, einen Arylalkenyl- oder einen Arylalkinylrest steht,

Z für die Gruppierungen $-B(OH)_2$, $-CH\equiv CH$, $-CH=CH_2$ oder $-Sn(nBu)_3$ steht

in Gegenwart einer Palladiumverbindung, gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart eines Reduktionsmittels und weiterer Zusatzstoffe und in Gegenwart einer Base umgesetzt;

oder

[G] Verbindungen der Formel (XIII)



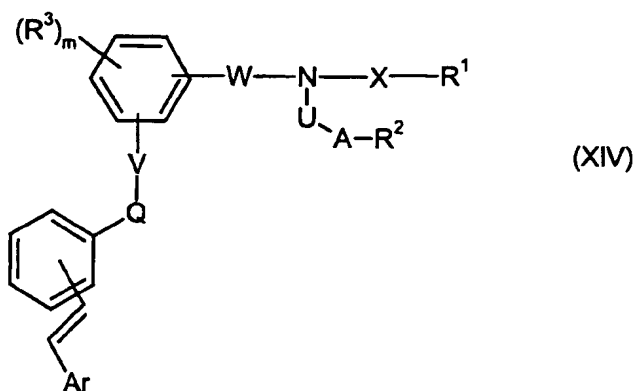
worin

Ar für einen Aryl oder Heteroarylrest steht,

E eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird.



nach Verfahren D mit Verbindungen der Formel (VIII) umgesetzt und die so erhaltenen Verbindungen der Formel (XIV)



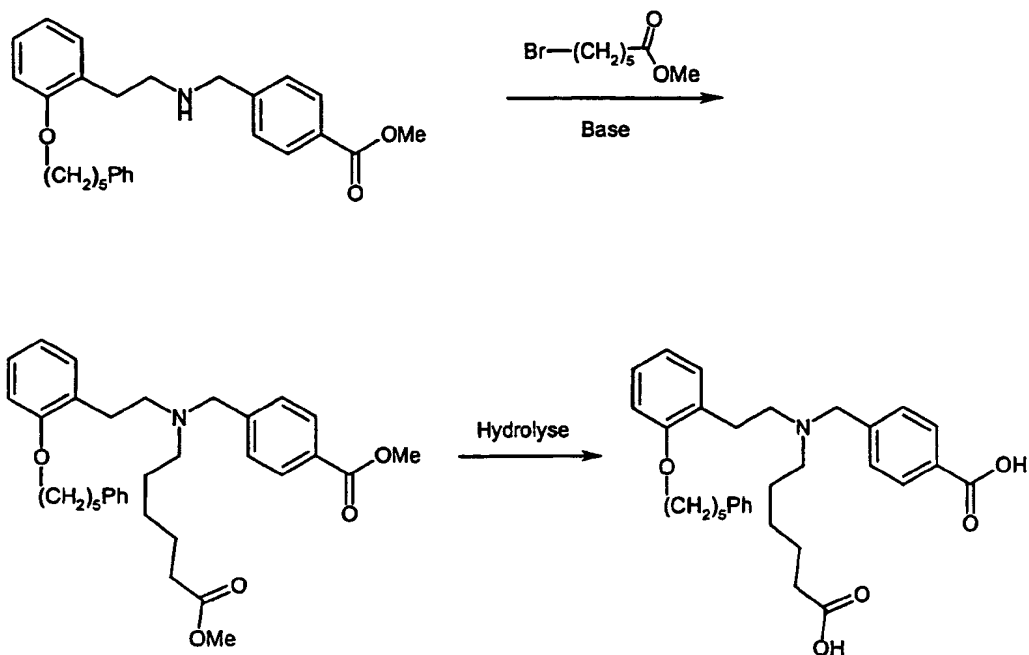
5

mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators hydriert.

Die erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) werden nachstehend anhand beispielhafter, nicht einschränkender Ausführungsformen veranschaulicht:

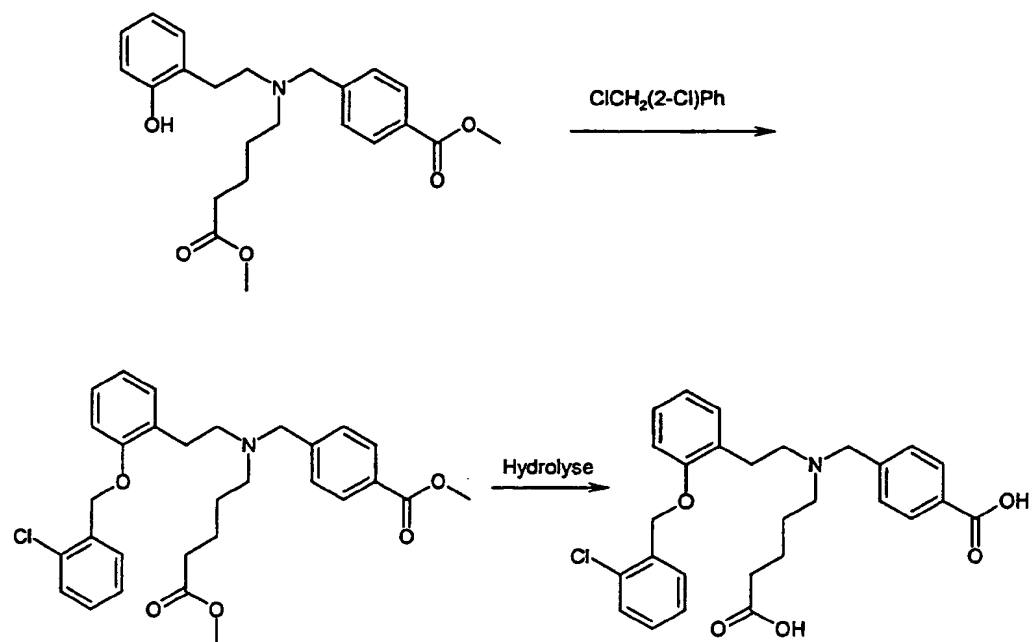
10



Beispiel für Reaktionssequenz nach Verfahren A /E:

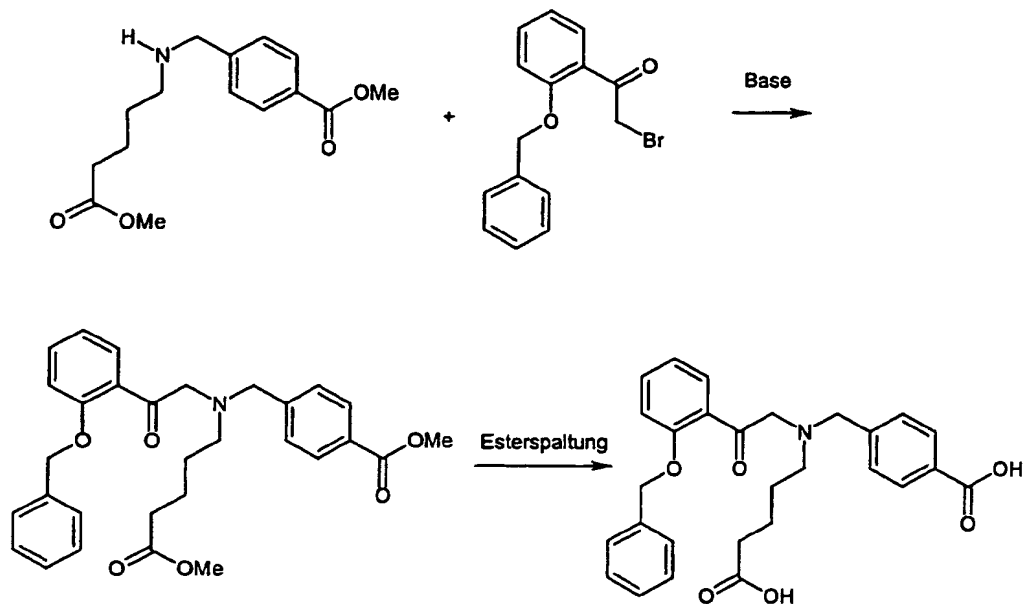
- 5 Steht (VIII) beispielsweise für Methyl 4-[[[(2-methoxyphenethyl)amino]-methyl]benzoat und (IX) für 2-Chlorphenylmethylchlorid, so lassen sich Verfahren D bzw. E wie im folgenden Schema gezeigt darstellen.



Beispiel für Reaktionssequenz nach Verfahren D/E:

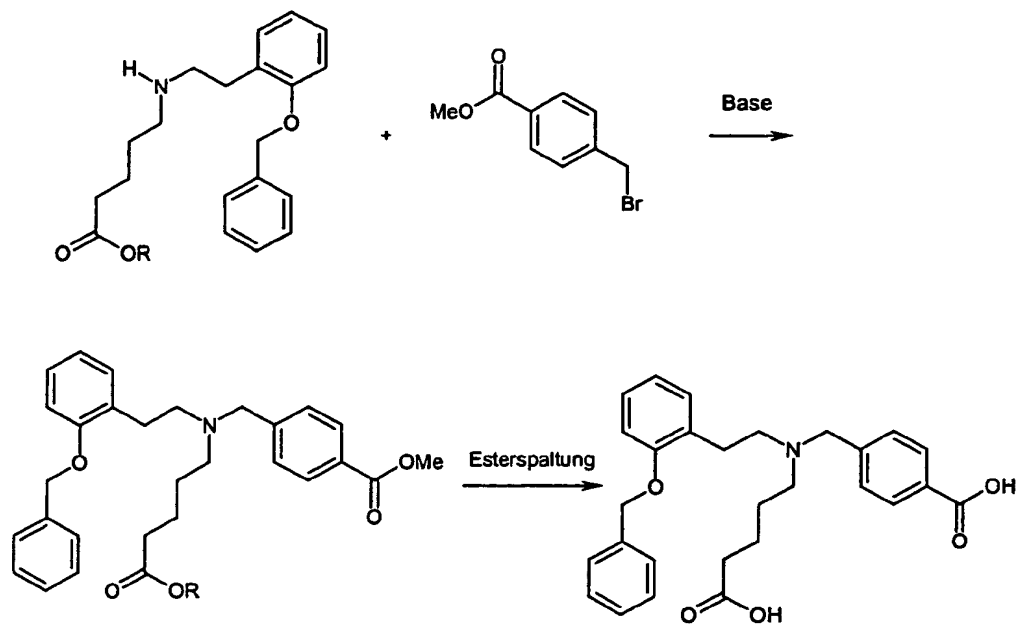
- 5 Steht (IV) beispielsweise für Methyl 4-[[[(5-methoxy-5-oxopentyl)amino]-methyl]benzoat und (V) für 1-[2-(benzyloxy)phenyl]-2-bromo-1-ethanon, so lassen sich Verfahren B bzw. E wie im folgenden Schema gezeigt darstellen:



Beispiel für Reaktionssequenz nach Verfahren B/E:

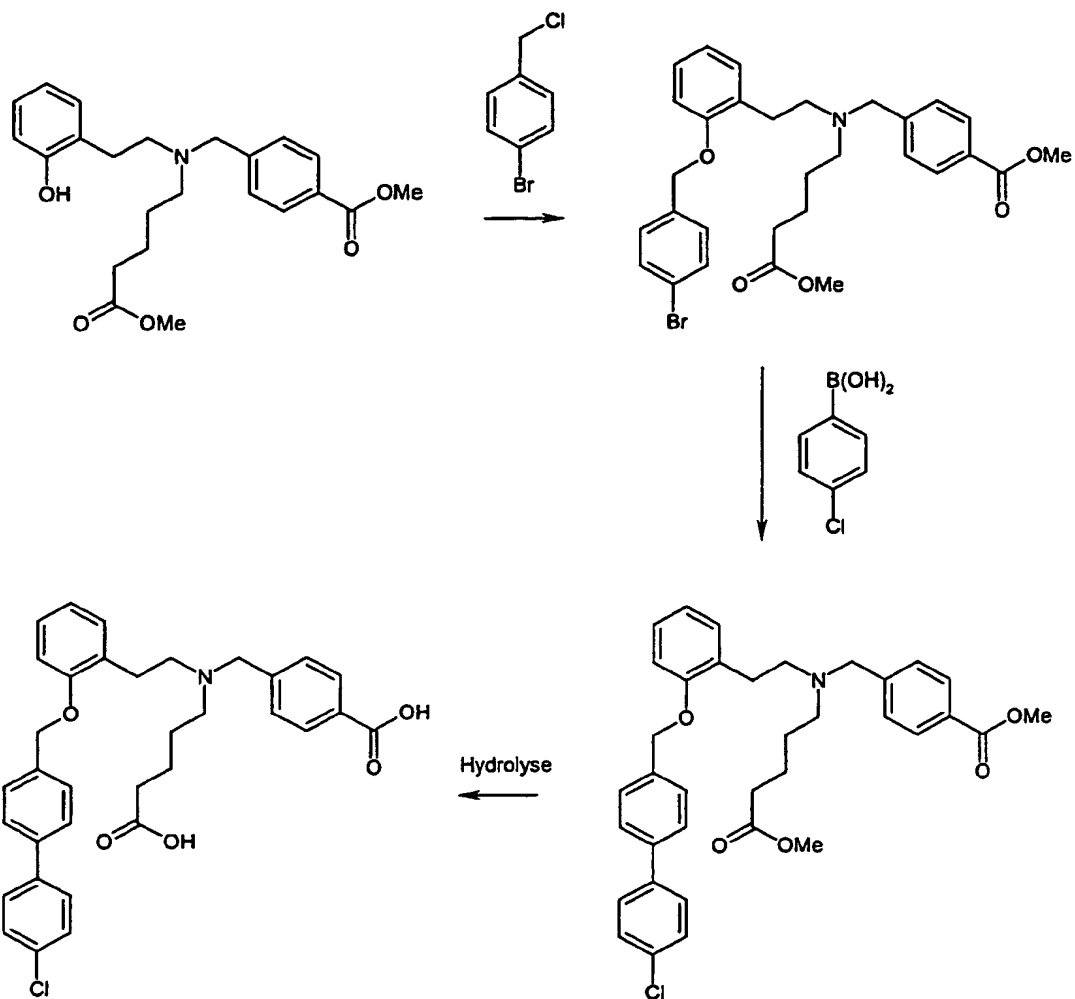
Steht (VI) beispielsweise für Methyl 5-[[2-(benzyloxy)phenethyl]amino]pentanoat und (VII) für Methyl 4-(bromomethyl)benzoat, so lassen sich Verfahren C bzw. E wie im folgenden Schema gezeigt darstellen:



Beispiel für Reaktionssequenz nach Verfahren C/E:

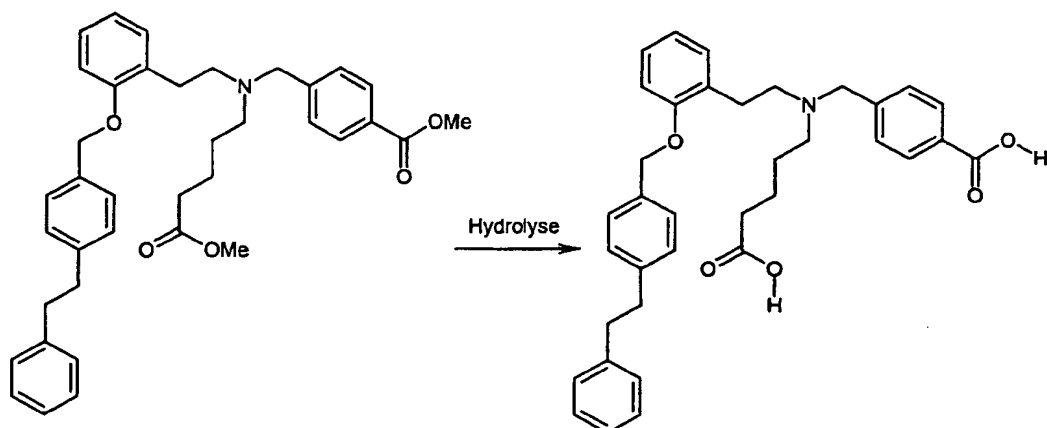
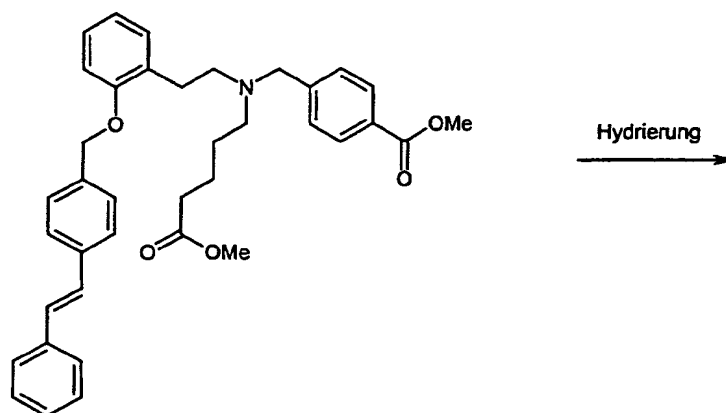
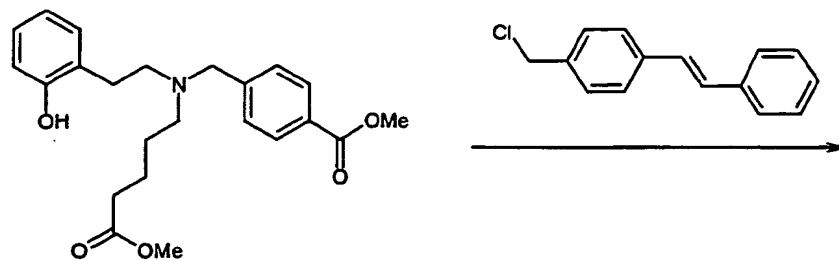
Vorzugsweise ist R = t-Bu



Beispiel für Reaktionssequenz nach Verfahren D/F/E



Beispiel für Reaktionssequenz nach Verfahren D/G/E



Für die erfindungsgemäßen Verfahren bevorzugte Lösungsmittel sind herkömmliche organische Lösungsmittel, welche sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern, oder Wasser. Vorzugsweise können für das erfindungsgemäße Verfahren Ether



wie Diethylether, Butylmethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol oder Petrolether, oder Amide wie Dimethylformamid oder Hexamethylphosphortriamid, oder 1,3-Dimethyl-imidazolidin-2-on, 1,3-Dimethyl-tetrahydropyrimidin-2-on, Acetonitril, Essigsäureethylester oder Dimethylsulfoxid verwendet werden. Es ist selbstverständlich auch möglich, Gemische der vorstehend genannten Lösungsmittel zu verwenden.

Die für die erfindungsgemäßen Verfahren bevorzugten Basen umfassen herkömmlicherweise für basische Reaktionen eingesetzte basische Verbindungen. Vorzugsweise können Alkalimetallhydride wie beispielsweise Natriumhydrid oder Kaliumhydrid, oder Alkalimetallalkoholate wie Natriummethanolat, Natriumethanolat, Kaliummethanolat, Kaliumethanolat oder Kalium-t.-butylat, oder Carbonate wie Natriumcarbonat, Cäsiumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder Amide wie Natriumamid oder Lithiumdiisopropylamid, oder Organolithium-Verbindungen wie Phenyllithium, Butyllithium oder Methyllithium oder Natriumhexamethyldisilazan verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Verfahren A bis C können vorzugsweise in Acetonitril jeweils durch Reaktion der Verbindungen (II) und (III), (IV) und (V) beziehungsweise (VI) und (VII) in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Et_3N , DABCO, K_2CO_3 , KOH, NaOH oder NaH durchgeführt werden. Die Reaktion kann im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+90^\circ\text{C}$, vorzugsweise von 0°C bis $+70^\circ\text{C}$ ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt.

Bei den erfindungsgemäßen Verfahren A bis C wird eine Verbindung der Formel (I) durch nukleophile Substitution einer Abgangsgruppe E in einer der Verbindungen der Formel (III), (V) oder (VII) durch die Aminfunktion einer der Verbindungen der Formel (II), (IV) oder (VI) dargestellt. Als Abgangsgruppen E kommen hierbei bei-



spielsweise in Frage: Halogen, Tosylat, Mesylat, oder eine durch Reagenzien wie Diisopropylazodicarboxylat/ PPh_3 aktivierte Hydroxyfunktion (Mitsunobu-Reaktion). Das erfindungsgemäße Verfahren D kann vorzugsweise in Acetonitril durch Reaktion der Verbindungen (VIII) und (IX) in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Et_3N , DABCO, K_2CO_3 , KOH, NaOH oder NaH durchgeführt werden. Die Reaktion kann im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+90^\circ\text{C}$, vorzugsweise von 0°C bis $+90^\circ\text{C}$ ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt.

Beim erfindungsgemäßen Verfahren D wird eine Verbindung der Formel (I) durch nukleophile Substitution einer Abgangsgruppe E in der Verbindung der Formel (IX) durch die Hydroxy- oder Thiofunktion der Verbindung der Formel (VIII) dargestellt. Als Abgangsgruppen E kommen hierbei beispielsweise in Frage: Halogen, Tosylat, Mesylat, oder eine durch Reagenzien wie Diisopropylazodicarboxylat/ PPh_3 aktivierte Hydroxyfunktion (Mitsunobu-Reaktion).

Beim erfindungsgemäßen Verfahren E wird eine Verbindung der Formel (I), bei der R^1 und R^2 jeweils für eine freie Carboxylfunktion stehen, durch Überführung von Ester- und/oder Nitrilfunktionen der Verbindung (X) in die entsprechenden freien Carboxylfunktionen erhalten. Diese Reaktion kann beispielsweise durch Zugabe wässriger Lösungen starker Säuren wie z.B. HCl oder H_2SO_4 , oder starker Basen wie z.B. NaOH, KOH oder LiOH erfolgen. Die Reaktion kann in einem der vorstehend genannten organischen Lösungsmitteln, in Wasser oder in Gemischen aus organischen Lösungsmitteln oder in Gemischen aus organischen Lösungsmitteln mit Wasser durchgeführt werden. Erfindungsgemäß bevorzugt ist beispielsweise die Durchführung der Reaktion in einem Gemisch aus Wasser und Methanol oder Dioxan. Die Reaktion kann im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+90^\circ\text{C}$, vorzugsweise von 0°C bis $+90^\circ\text{C}$ ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden.



(beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt.

Beim erfindungsgemäßen Verfahren F wird eine Verbindung der Formel (I) durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (XI), welche eine substituierbare Gruppe L enthält, mit einer Verbindung der Gruppe (XII) in Gegenwart einer Palladiumverbindung sowie gegebenenfalls eines Reduktionsmittels und weiterer Zusatzstoffe im basischen Medium dargestellt. Die Reaktion stellt formal eine reduktive Kupplung der Verbindungen der Formeln (XI) und (XII) dar, wie sie z.B. in L.S. Hegedus, *Organometallics in Synthesis*, M. Schlosser, Ed., Wiley & Sons, 1994, beschrieben ist.

Als substituierbare Gruppe L bei den Verbindungen der Formel (XI) kann beispielsweise ein Halogenrest wie Br oder I oder eine herkömmliche Abgangsgruppe wie beispielsweise ein Triflatrest verwendet werden.

Die Verbindungen der Formel (XII) enthalten eine reaktive Gruppe Z, welche aus der Gruppe, bestehend aus $-B(OH)_2$, $-CH\equiv CH$, $-CH=CH_2$ oder $-Sn(nBu)_3$, ausgewählt werden kann.

Als Palladiumverbindung kann eine Palladium(II)-Verbindung wie z.B. $Cl_2Pd(PPh_3)_2$ oder $Pd(OAc)_2$ oder eine Palladium(0)-Verbindung wie z.B. $Pd(PPh_3)_4$ oder $Pd_2(dba)_3$ verwendet werden. Falls erforderlich, können dem Reaktionsgemisch noch zusätzlich ein Reduktionsmittel wie beispielsweise Triphenylphosphin oder andere Zusatzstoffe wie beispielsweise $Cu(I)Br$, NBu_4NCl , $LiCl$ oder Ag_3PO_4 zugesetzt werden (vgl. hierzu T Jeffery, *Tetrahedron lett.* 1985, 26, 2667-2670; T. Jeffery, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1984, 1287-1289; S. Bräse, A. deMejiere in „Metal-catalyzed cross-coupling reactions“, Ed. F. Diederich, P. J. Stang, Wiley-VCH, Weinheim 1998, 99-166).

Die Reaktion wird in Gegenwart einer herkömmlichen Base wie z.B. Na_2CO_3 , $NaOH$ oder Triethylamin durchgeführt. Als Lösungsmittel kommen die vorstehend genann-



ten organischen Lösungsmittel in Frage, wobei Ether wie beispielsweise Dimethoxyethan besonders bevorzugt sind. Die Reaktion kann im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+90^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise von 0°C bis $+90^{\circ}\text{C}$ ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt.

Beim erfindungsgemäßen Verfahren G werden Verbindungen der Formel (I) dadurch erhalten, dass Verbindungen der Formel (XIII), welche eine Abgangsgruppe E enthalten, mit Verbindungen der Formel (VIII) gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren D umgesetzt und die so erhaltenen Verbindungen der Formel (XIV) anschließend hydriert.

Der erste Schritt des Verfahrens G verläuft somit analog zum Verfahren D, wobei anstatt der Verbindungen der Formel (IX) hier Verbindungen der Formel (XIII) mit den Alkoholen oder Thiolen der Formel (XIII) umgesetzt werden. Man erhält so die ungesättigten Verbindungen der Formel (XIV), die durch herkömmliche Hydrierungsverfahren in die Verbindungen der Formel (I) überführt werden können.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Hydrierung der Verbindungen der Formel (XIV) mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie beispielsweise Pd-Kohle oder PtO.

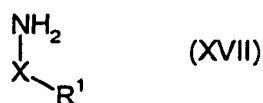
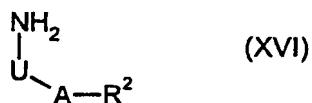
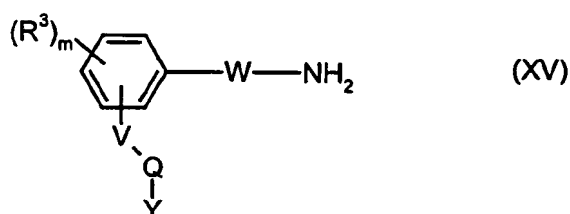
Das Verfahren G kann in einem der vorstehend genannten organischen Lösungsmittel durchgeführt werden. Bevorzugt ist hierbei Essigsäureethylester. Die Reaktion kann im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+90^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise von 0°C bis $+90^{\circ}\text{C}$ ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt.



Die Amine der Formeln II, IV und VI sind neu und ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

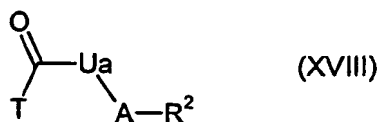
Die neuen Verbindungen der Formel II, IV und VI können in allgemein bekannter Weise nach folgenden Methoden erhalten werden:

a) durch Umsetzung von Aminen der Formeln (XV), (XVI) und (XVII)



wobei die Reste R^1 , R^2 , R^3 , m , V , Q , U , W , X , Y und A die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben;

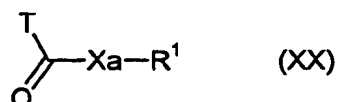
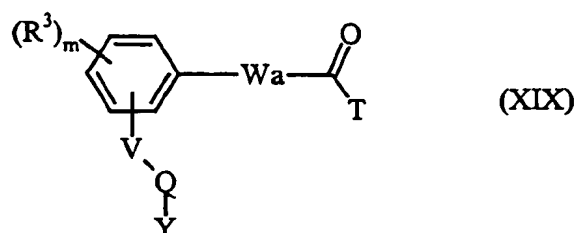
mit Carbonylverbindungen der Formeln (XVIII), (XIX), (XX)





.





wobei

Ua, Wa und Xa die Bedeutung von U, W und X haben, jedoch um eine Kohlenstoffeinheit verkürzt sind, und

T Wasserstoff oder eine C₁-C₄-Alkylfunktion darstellt, die auch mit Ua oder Xa zu einem Cyclus verbunden sein kann,

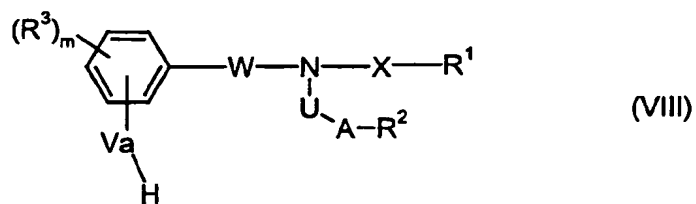
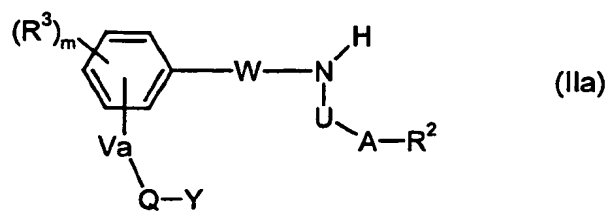
und die anderen Reste wie vorstehend definiert sind,

zunächst zu einer Schiffischen Base umgesetzt und diese dann mit gängigen Reduktionsmitteln, wie z.B. NaBH₄, H₂/Pd/C usw. reduziert oder direkt unter den Bedingungen einer reduktiven Alkylierung in Gegenwart eines Reduktionsmittels, wie z.B. H₂/Pd/C, NaCNBH₃, NaH(OAc)₃ umgesetzt (vgl. Patai, Ed., The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond, S. 276-293 und die dort zitierte Literatur);

b) durch Umsetzung von Aminen der Formeln (XV), (XVI) und (XVII) mit Verbindungen der Formeln (III), (V), (VII) (vgl. z.B. J. March, Advanced Organic Chemistry, fourth Edition, Wiley, 1992, Seite 411 bzw. die dort zitierte Literatur).

Amine der Formel (IIa) bzw. Verbindungen der Formel (VIII),

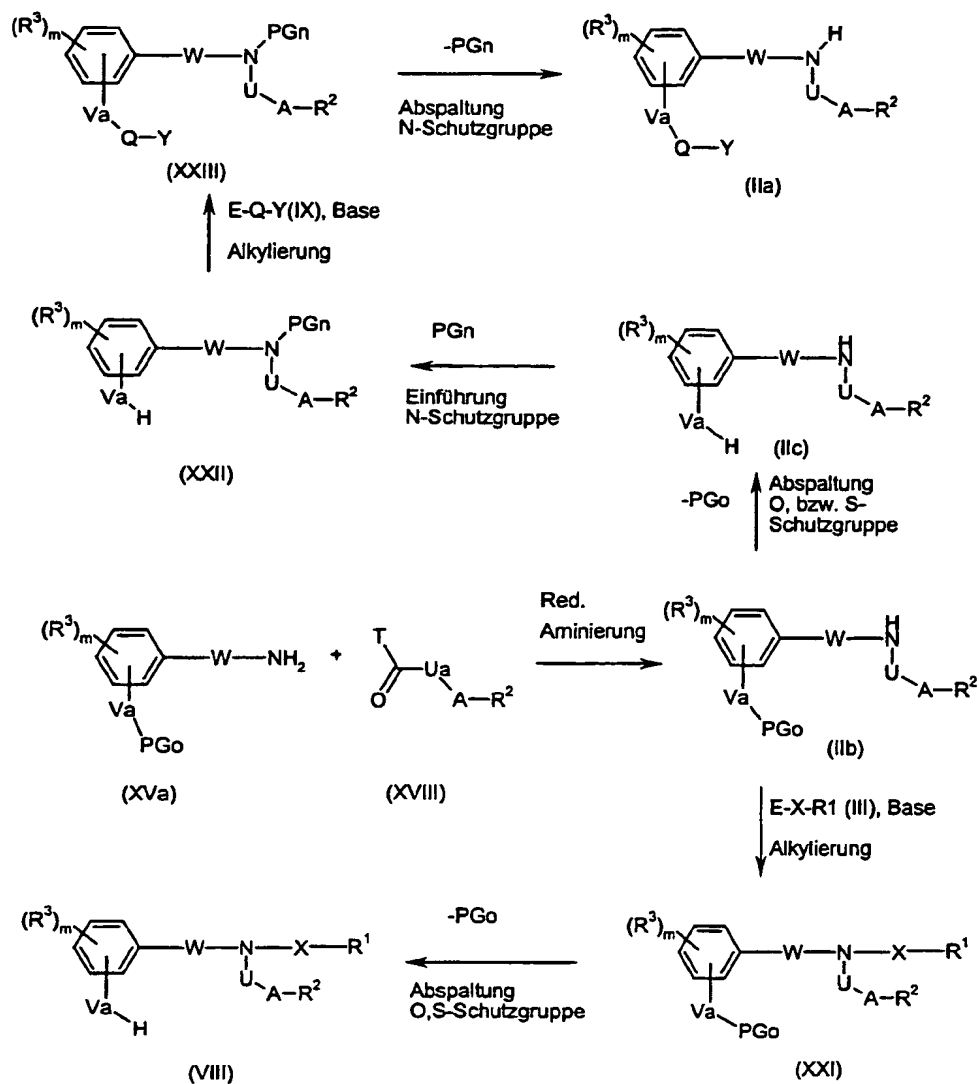




wobei Va für O oder S steht,

können in allgemein bekannter Weise nach folgendem Reaktionsschema erhalten werden:





In obigem Schema steht PGo für eine gängige Phenol-, bzw. Thiophenolschutzgruppe, wie z.B. CH_3 , CH_2Ph , $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, CH_2OCH_3 , $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{SiMe}_3$, SiMe_3 , PGn für eine Aminschutzgruppe, wie z.B. tBuOCO , T für Wasserstoff oder eine $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylfunktion, die auch mit Ua zu einem Cyclus verbunden sein kann, und Ua hat die Bedeutung von U, ist jedoch um eine CH_2 -Gruppe verkürzt. Die anderen Reste sind wie vorstehend definiert.

(IIb) erhält man beispielsweise, indem man zunächst (XVa) mit (XVIII) zu einer Schiffschen Base umsetzt und diese dann mit gängigen Reduktionsmitteln, wie z.B.



NaBH_4 , $\text{H}_2/\text{Pd/C}$ usw. reduziert oder direkt unter den Bedingungen einer reduktiven Alkylierung in Gegenwart eines Reduktionsmittels, wie z.B. $\text{H}_2/\text{Pd/C}$, NaCNBH_3 oder $\text{NaH}(\text{OAc})_3$ umgesetzt. Die Verbindung (IIb) kann durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel (III) in Gegenwart einer Base in eine Verbindung der Formel (XXI) überführt werden (vgl. Verfahren A).

Eine O- bzw. S-Schutzgruppe in (IIb) oder (XXI) kann mit einem geeigneten Reagenz abgespalten werden (vgl. hierzu T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, second edition, New York, 1991). Steht beispielsweise in Formel (IIb) oder (XXI) –Va-PGo für –O-CH₃, so lässt sich die Methylgruppe unter Bildung des Phenols durch Bortribromid in Methylenchlorid bei –70 bis 20°C, durch Trimethylsilyliodid in Chloroform bei 25-50°C oder durch Natriumethylthiolat in DMF bei 150°C abspalten.

Eine Verbindung der Formel (XXIII) lässt sich aus der so erhaltenen Verbindung der Formel (IIc) durch Schützen der Aminofunktion (vgl. hierzu T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, second edition, New York, 1991) und anschließende Umsetzung der so erhaltenen amingeschützten Verbindung der Formel (XXII) mit einer Verbindung der Formel (IX) erhalten (vgl. Verfahren D).

Eine N-Schutzgruppe wie in (XXII) kann nach gängigen Methoden eingeführt und wieder entfernt werden (vgl. hierzu T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, second edition, New York, 1991). Steht in Formel (XXII) PGn beispielsweise für tBuOCO, so lässt sich die Schutzgruppe durch Reaktion des Amins mit Pyrokohlensäure-tert. butylester in polaren oder unpolaren Lösungsmitteln bei 0°C bis 25 °C einführen. Die Abspaltung der Schutzgruppe zu (IIa) kann mit zahlreichen Säuren, wie z.B. HCl, H₂SO₄ oder CF₃COOH bei 0° bis 25 °C durchgeführt werden (vgl. oben zitierte Literatur).



Substanzen der Formeln (III) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können nach literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Chem. Soc. 1958, 3065).

Substanzen der Formeln (V) sind literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Med. Chem. 1989, 32, 1757; Indian J. Chem. Sect. B 1985, 24, 1015; Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 1973, 92, 1281; Tetrahedron Lett. 1986, 37, 4327).

Substanzen der Formel (VII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Org. Chem. 1959, 24, 1952; Collect. Czech. Chem. Commun. 1974, 39, 3527; Helv. Chim. Acta 1975, 58, 682; Liebigs Ann. Chem. 1981, 623).

Substanzen der Formel (IX) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. prakt. Chem. 1960, 341; Farmaco Ed. Sci. 1956, 378; Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 1984, 19, 205; Bull. Soc. Chim. Fr. 1951, 97. Liebigs Ann. Chem. 1954, 586, 52; EP-A-0 334 137). Insbesondere können 4-Chlormethylbiphenylverbindungen, die einen weiteren Substituenten in 4'-Position tragen, durch Kupplung von 4-(B(OH)₂-Ph-CHO mit den entsprechenden in 4-Position substituierten Bromphenylverbindungen in Gegenwart von Palladium-Katalysatoren wie beispielsweise Pd(PPh₃)₄ oder PdCl₂(PPh₃)₂ und Natriumcarbonat zu den entsprechenden Biphenylverbindungen und anschließende Reduktion zum Alkohol mit NaBH₄ und Überführung in das entsprechende Chlorid mit z.B. SOCl₂ hergestellt werden.

Steht in den Formeln (III), (V), (VII) und (IX) E für Halogen, können die Verbindungen auch nach allgemein bekannten Verfahren, z.B. durch Umsetzung eines Alkohols mit einem Chlorierungsreagenz, wie z.B. Thionylchlorid oder Sulfurylchlorid hergestellt werden (vgl. z.B. J. March, Advanced Organic Chemistry, fourth Edition, Wiley, 1992, Seite 1274 bzw. die dort zitierte Literatur).



Amine der Formel (XV) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. Tetrahedron 1997, 53, 2075; J. Med. Chem. 1984, 27, 1321; WO97/29079; J. Org. Chem. 1982, 47, 5396). Beispielsweise können diese Verbindungen aus den entsprechenden Halogenidverbindungen und insbesondere Chloridverbindungen, bei denen anstatt der Reste $W-NH_2$ der Verbindungen der Formel (XV) eine Gruppe $W'-Hal$ steht, wobei W' einen um ein C-Atom verkürzten Rest W darstellt, durch Substitution des Halogenidrestes durch eine Cyanogruppe unter Erhalt der entsprechenden Nitrilverbindungen und Reduktion der Nitrilgruppe oder durch Umsetzung entsprechender Aldehydverbindungen, bei denen anstatt der Reste $W-NH_2$ der Verbindungen der Formel (XV) eine Gruppe $W'-CHO$ steht, wobei W' einen um ein C-Atom verkürzten Rest W darstellt, mit Nitromethan und anschließender Reduktion erhalten werden.

Amine der Formel (XVI) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 6801; Chem. Lett. 1984, 1733; J. Med. Chem. 1998, 41, 5219; DE-2059922).

Amine der Formel (XVII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Org. Chem. 1968, 33, 1581; Bull. Chem. Soc. Jpn. 1973, 46, 968; J. Am. Chem. Soc. 1958, 80, 1510; J. Org. Chem. 1961, 26, 2507; Synth. Commun. 1989, 19, 1787).

Amine der Formeln (XV), (XVI) und (XVII) können auch nach allgemein bekannten Verfahren, z.B. durch die Reduktion eines entsprechenden Nitrils, die Umsetzung eines entsprechenden Halogenids mit Phtalimid und nachfolgender Umsetzung mit Hydrazin oder die Umlagerung von Acylaziden in Gegenwart von Wasser hergestellt werden (vgl. z.B. J. March, Advanced Organic Chemistry, fourth Edition, Wiley, 1992, Seite 1276 bzw. die dort zitierte Literatur).



Carbonylverbindungen der Formel (XVIII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Med. Chem. 1989, 32, 1277; Chem. Ber. 1938, 71, 335; Bull. Soc. Chim. Fr. 1996, 123, 679).

Carbonylverbindungen der Formel (XIX) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden, (vgl. z.B. WO96/11902; DE-2209128; Synthesis 1995, 1135; Bull. Chem. Soc. Jpn. 1985, 58, 2192).

Carbonylverbindungen der Formel (XX) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. Synthesis 1983, 942; J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 8158).

Carbonylverbindungen der Formeln (XVIII), (XIX) und (XX) können auch nach allgemein bekannten Verfahren, z.B. durch Oxidation von Alkoholen, die Reduktion von Säurechloriden, oder die Reduktion von Nitrilen hergestellt werden (vgl. z.B. J. March, Advanced Organic Chemistry, fourth Edition, Wiley, 1992, Seite 1270 bzw. die dort zitierte Literatur).

Verbindungen der Formel (XII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. für aromatische Boronsäuren: J.Chem.Soc.C 1966, 566. J.Org.Chem., 38, 1973, 4016; oder für Tributylzinnverbindungen: Tetrahedron Lett. 31, 1990, 1347).

Verbindungen der Formel (XIII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 17, 1994, 1919).



Die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), führen zu einer Gefäßrelaxation, Thrombozytenaggregationshemmung und zu einer Blutdrucksenkung sowie zu einer Steigerung des koronaren Blutflusses. Diese Wirkungen sind über eine direkte Stimulation der löslichen Guanylatcyclase und einem intrazellulären cGMP-Anstieg vermittelt.

Sie können daher in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks und der Herzinsuffizienz, stabiler und instabiler Angina pectoris, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Himschlag, transitorisch und ischämische Attacken, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen wie nach Thrombolysetherapien, percutan transluminalen Angioplastien (PTA), percutan transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Bypass sowie zur Behandlung von Arteriosklerose, fibrotischen Erkrankungen wie Leberfibrose oder Lungenfibrose, asthmatischen Erkrankungen und Krankheiten des Urogenitalsystems wie beispielsweise Prostatahypertrophie, erektile Dysfunktion, weibliche sexuelle Dysfunktion und Inkontinenz sowie zur Behandlung von Glaucoma eingesetzt werden.

Die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), stellen auch Wirkstoffe zur Bekämpfung von Krankheiten im Zentralnervensystem dar, die durch Störungen des NO/cGMP-Systems gekennzeichnet sind. Insbesondere sind sie geeignet zur Beseitigung kognitiver Defizite, zur Verbesserung von Lern- und Gedächtnisleistungen und zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit. Sie eignen sich auch zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungs- und Depressionszuständen, zentralnervös bedingten Sexualdysfunktionen und



Schlafstörungen, sowie zur Regulierung krankhafter Störungen der Nahrungs-, Genuss- und Suchtmittelaufnahme.

Weiterhin eignen sich die Wirkstoffe auch zur Regulation der cerebralen Durchblutung und stellen somit wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung von Migräne dar.

Auch eignen sie sich zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarkt-geschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel-Hirn-Traumas. Ebenso können die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), zur Bekämpfung von Schmerzzuständen eingesetzt werden.

Zudem besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen antiinflammatorische Wirkung und können daher als entzündungshemmende Mittel eingesetzt werden.

Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

Kaninchen werden durch intravenöse Injektion von Thiopental-Natrium narkotisiert bzw. getötet (ca. 50 mg/kg,) und entblutet. Die Arteria Saphena wird entnommen und in 3 mm breite Ringe geteilt. Die Ringe werden einzeln auf je einem triangelförmigen, am Ende offenen Häkchenpaar aus 0,3 mm starkem Spezialdraht (Remanium®) montiert. Jeder Ring wird unter Vorspannung in 5 ml Organbäder mit 37°C warmer, carbogenbegaster Krebs-Henseleit-Lösung folgender Zusammensetzung (mM) gebracht: NaCl: 119; KCl: 4,8; $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$: 1; $\text{MgSO}_4 \times 7 \text{H}_2\text{O}$: 1,4; KH_2PO_4 : 1,2; NaHCO_3 : 25; Glucose: 10; Rinderserumalbumin: 0,001%. Die Kontraktionskraft wird mit Statham UC2-Zellen erfasst, verstärkt und über A/D-Wandler (DAS-1802 HC, Keithley Instruments München) digitalisiert, sowie parallel auf Linienschreibern registriert. Kontraktionen werden durch Zugabe von Phenylephrin induziert.

Nach mehreren (allgemein 4) Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz in jedem weiteren Durchgang in steigender Dosierung zugesetzt und die Höhe der unter



dem Einfluss der Testsubstanz erzielten Kontraktion mit der Höhe der im letzten Vordurchgang erreichten Kontraktion verglichen. Daraus wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die in der Vorkontrolle erreichte Kontraktion auf 50% zu reduzieren (IC_{50}). Das Standardapplikationsvolumen beträgt 5 μ l. Der DMSO-Anteil in der Badlösung entspricht 0,1%.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 gezeigt:

Tabelle 1: Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

Beispiel	IC_{50} (nM)
8	0,4
28	2,8
30	17
32	6,5
33	0,5
37	830
56	73
70	0,2
72	29
76	29
86	0,4
87	0,5
88	0,4
98	3,4
102	0,2
103	3,9
186	0,90



Stimulation der rekombinanten löslichen Guanylatcyclase (sGC) in vitro

Die Untersuchungen zur Stimulation der rekombinanten löslichen Guanylatcyclase (sGC) und die erfindungsgemäßen Verbindungen mit und ohne Natriumnitroprussid sowie mit und ohne den Häm-abhängigen sGC-Inhibitor 1*H*-1,2,4-Oxadiazol-(4,3*a*)-chinoxalin-1-on (ODQ) wurden nach der in folgender Literaturstelle im Detail beschriebenen Methode durchgeführt: M. Hoenicka, E.M. Becker, H. Apeler, T. Sirichoke, H. Schroeder, R. Gerzer und J.-P. Stasch: Purified soluble guanylyl cyclase expressed in a baculovirus/Sf9 system: stimulation by YC-1, nitric oxide, and carbon oxide. J. Mol. Med. 77 (1999): 14-23.

Die Häm-freie Guanylatcyclase wurde durch Zugabe von Tween 20 zum Probenpuffer (0,5% in der Endkonzentration) erhalten.

Die Aktivierung der sGC durch eine Prüfsubstanz wird als n-fache Stimulation der Basalaktivität angegeben.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 gezeigt:

Tabelle 2: Stimulation der rekombinanten löslichen Guanylatcyclase (sGC) in vitro

Bsp. 87 Konzentration (μ M)	Stimulation (n-fach)				
	Häm-haltige sGC			Häm-freie sGC	
	Basal	+ SNP (0.1 μ M)	+ ODQ (10 μ M)	Basal	+ ODQ (10 μ M)
0	1	15	1	1	1
0.1	15	41	132	353	361
1.0	18	47	115	491	457
10	24	60	181	529	477



Aus Tabelle 2 ist ersichtlich, dass eine Stimulation sowohl des Häm-haltigen als auch des Häm-freien Enzyms erreicht wird. Weiterhin zeigt eine Kombination aus sGC-Stimulator und Natriumnitroprussid (SNP), einem NO-Donor, keine synergistischen Effekt, d.h. die Wirkung von SNP wird nicht potenziert, wie dies bei über einem Häm-abhängigen Mechanismus wirkenden sGC-Stimulatoren zu erwarten wäre. Darüber hinaus wird die Wirkung des erfindungsgemäßen sGC-Stimulators durch den Häm-abhängigen Inhibitor der löslichen Guanylatcyclase ODQ nicht blockiert. Die Ergebnisse aus Tabelle 2 belegen somit den neuen Wirkmechanismus der erfindungsgemäßen Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase.

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), enthält sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Die Wirkstoff können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere den Verbindungen der allgemeinen Formel (I), auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der



gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis 30mg/kg Körpergewicht.

Die vorliegende Erfindung wird nachstehend anhand von nicht einschränkenden bevorzugten Beispielen näher dargestellt. Soweit nicht anderweitig angegeben, beziehen sich alle Mengenangaben auf Gewichtsprozent.

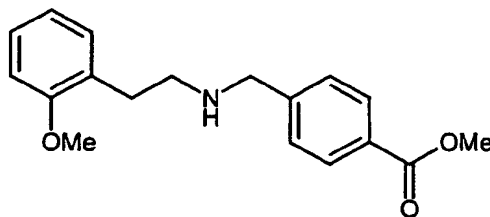


Beispiele**Abkürzungen:**

RT:	Raumtemperatur
EE:	Essigsäureethylester
BABA:	n-Butylacetat/n-Butanol/Eisessig/Phosphatpuffer pH 6 (50:9:25.15; org. Phase)

Laufmittel für die Dünnschichtchromatographie:

T1 E1:	Toluol - Essigsäureethylester (1:1)
T1 EtOH1:	Toluol – Methanol (1:1)
C1 E1:	Cyclohexan – Essigsäureethylester (1:1)
C1 E2:	Cyclohexan – Essigsäureethylester (1:2)

Ausgangsverbindungen**Beispiele I-IV) Verbindungen der Formel VIII:****1.1. Methyl 4-[[(2-methoxyphenethyl)amino]methyl]benzoat**

Eine Lösung von 9.23g (56.16 mmol) 2-Methoxyphenethylamin und 9.219 g (56.16 mmol) 4-Formylbenzoesäuremethylester in 35 ml Ethanol wird zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert,



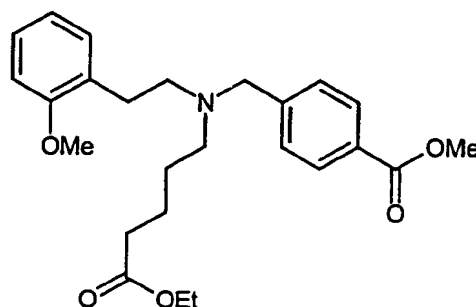
wobei 17.5 g des Imins erhalten werden, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird.

17.5g (58.85 mmol) des Imins werden in 200 ml Methanol gelöst und portionsweise mit 4.45 g (117.7 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Nach zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch auf Wasser geschüttet, mit Ethylacetat extrahiert, die organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum verbleibt das Produkt als Öl.

Ausbeute: 16.04g (91 % der Theorie).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 2.70 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.90 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.90 (s, 2H).

I.2. Methyl 4-[[[(5-ethoxy-5-oxopentyl)(2-methoxyphenethyl)amino]methyl]benzoat



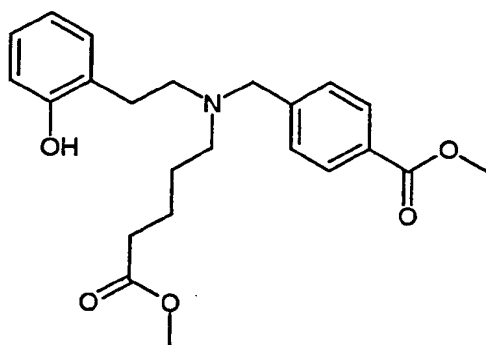
15.0 g (50.0 mmol) Methyl 4-[[[(2-methoxyphenethyl)amino]methyl]benzoat aus Bsp. I.1., 11.52 g (55.0 mmol) 5-Bromvaleriansäureethylester, und 6.37 g (106.0 mmol) Natriumcarbonat werden in 30 ml Acetonitril gelöst und 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum zum größten Teil abdestilliert und der Rückstand mit Wasser versetzt. Man extrahiert mehrfach mit Essigester, wäscht die organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung und entfernt nach Trocknen über Magnesiumsulfat das Lösungsmittel im Vakuum. Das Rohprodukt wird durch Blitzchromatographie an Kieselgel (0.04-0.063 nm) mit Cyclohexan/Essigester 4/1 als Laufmittel gereinigt.



Ausbeute: 17.77 g (80.4% der Theorie)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): $\delta = 1.13$ (t, 3H), 1.45 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.05 (q, 2H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.0-7.2 (m, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.86 (d, 2H).

I. Methyl-4-[[[(2-hydroxyphenethyl)(5-methoxy-5-oxopentyl)amino]methyl]benzoat



Eine Lösung aus 3.00 g (7.02 mmol) Methyl 4-[[[(5-ethoxy-5-oxopentyl)(2-methoxyphenethyl)amino]methyl]benzoat aus Bsp. I.2 in 60 ml Methylenchlorid wird auf 0°C gekühlt und 23.16 ml (23.16 mmol) einer 1N Bortribromid-Lösung in Methylenchlorid zugetropft. Es wird eine Stunde bei 0°C nachgerührt. Nach Zusatz von 30 ml trockenem Methanol wird der Ansatz 1 Stunde auf 60 °C erhitzt. Nach Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in einer Mischung aus 57 ml Ethylacetat und 3 ml Methanol aufgenommen und mit zehn prozentiger Natriumcarbonatlösung alkalisch gestellt. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat/Methanol 9/1 mehrfach extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt durch Blitzchromatographie an Kieselgel (0.04-0.063 nm) mit Cyclohexan / Essigester 2/1 als Laufmittel gereinigt.

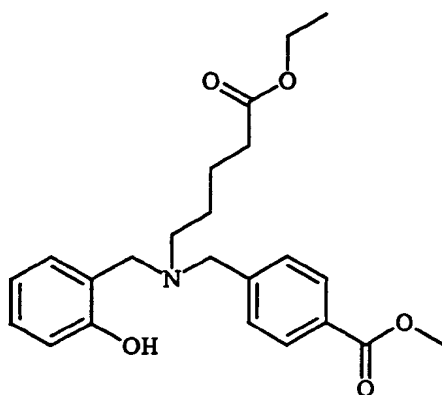
Ausbeute: 1.89 g (64.2 % der Theorie)



$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 1.46 (m, 4H), 2.23 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.70 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 9.50 (s, 1H).

Auf gleiche Weise wurden erhalten:

II. Methyl 4-[[[(5-ethoxy-5-oxopentyl)(2-hydroxybenzyl)amino]methyl]benzoat

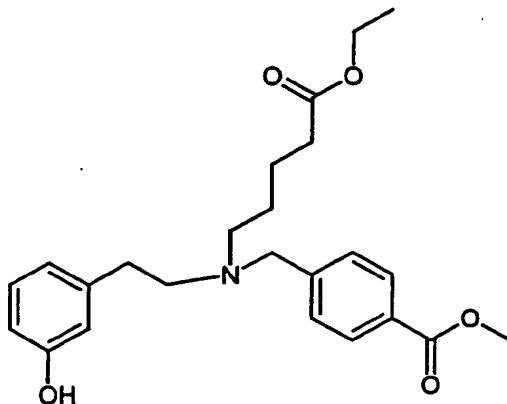


Diese Verbindung kann ausgehend von 2-Methoxybenzylamin statt 2-Methoxyphenethylamin analog zu Beispiel I erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 1.15 (t, 3H), 1.50 (m, 4H), 2.15 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 3.65 (s, 4H), 3.85 (s, 3H), 4.01 (q, 2H), 6.75 (t, 2H), 7.0-7.2 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.94 (d, 2H), 10.0 (br. s, 1H)



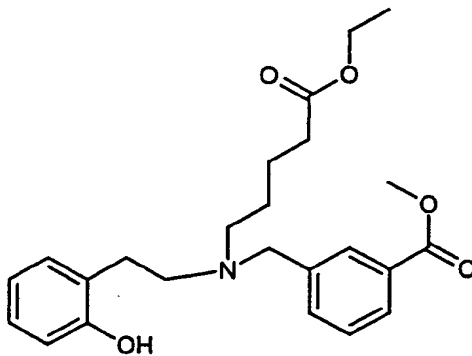
III. Methyl 4-[[[5-ethoxy-5-oxopentyl](3-hydroxyphenethyl)amino]methyl]benzoat



Diese Verbindung kann ausgehend von 3-Methoxyphenethylamin statt 2-Methoxyphenethylamin analog zu Beispiel I erhalten werden.

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1.46 (m, 4H), 2.23 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.70 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 9.50 (s, 1H).

IV. Methyl 3-[[[5-ethoxy-5-oxopentyl](2-hydroxyphenethyl)amino]methyl]benzoat



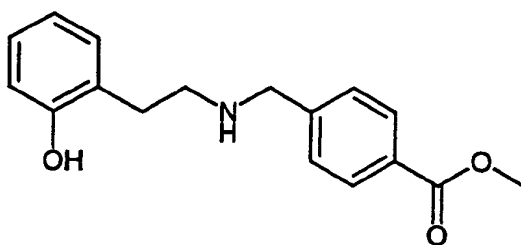
Diese Verbindung kann ausgehend von 3-Formylbenzoesäuremethylester statt 4-Formylbenzoesäuremethylester analog zu Beispiel I erhalten werden.



$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 1.48 (m, 4H), 2.21 (t, 2H), 2.47 (t, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.70 (m, 2H), 7.0- 7.7 (d, 8H), 9.50 (s, 1H).

Beispiel V - VIII) Verbindungen der Formel II:

V.1. Methyl 4-[[[2-hydroxyphenethyl)amino]methyl]benzoat



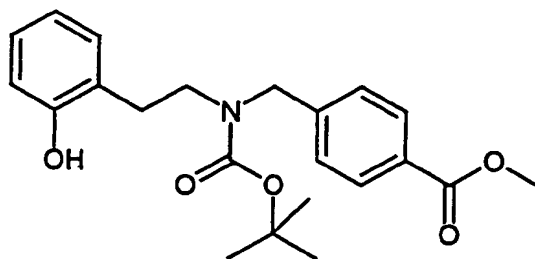
Zu 16.03 g (53.561 mmol) Methyl 4-[[[2-methoxyphenethyl)amino]methyl]benzoat aus Bsp. I.1 in 100 ml Methylenchlorid werden bei 0°C 176.8 ml (176.8 mmol) einer 1N Bortribromid-Lösung in Methylenchlorid getropft. Nach einer Stunde Rühren bei 0°C werden 150 ml Methanol zugesetzt und die Lösung 4 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand in einem Gemisch von 190 ml Essigester und 10 ml Methanol aufgenommen. Man stellt mit 10 prozentiger Natriumcarbonat Lösung basisch und extrahiert mit Ethylacetat/Methanol 9/1. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel ((0.04-0.063 nm) mit Methylenchlorid/Methanol 100/2 als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 6.80 g (42.9 % der Theorie.)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 2.73 (s, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.7 (m, 2H), 7.0 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.92 (d, 2H).



V.2. Methyl 4-[[[(tert-butoxycarbonyl)(2-hydroxyphenethyl)amino]methyl]benzoat

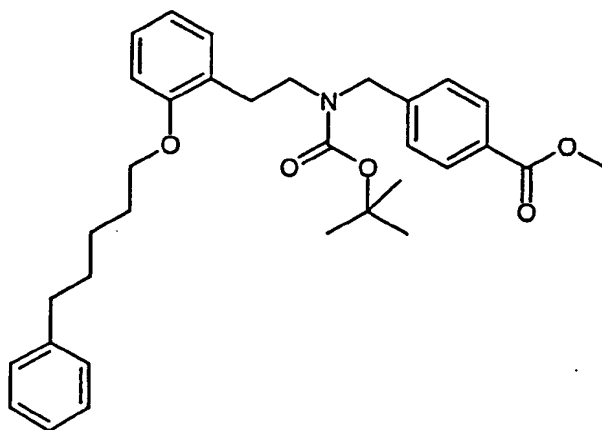


6.80 g (23.82 mmol) Methyl 4-[[[(2-methoxyphenethyl)amino]methyl]benzoat aus Bsp. V.1. werden in 25 ml Methylenchlorid vorgelegt, und eine Lösung von 5.46 g (25.02 mmol) Pyrrokohlensäureester-tert.-butylester in 25 ml Methylenchlorid wird bei 0°C zugetropft. Nach 18 Stunden Rühren bei 22 °C wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

Ausbeute: 9.56 g (99 % der Theorie)

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1.32 (s, 9H), 2.70 (t, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 6.6-6.8 (m, 2H), 7.0 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.92 (d, 2H).

V.3. Methyl-4-[[[(tert-butoxycarbonyl){2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenethyl}amino]-methyl]benzoat



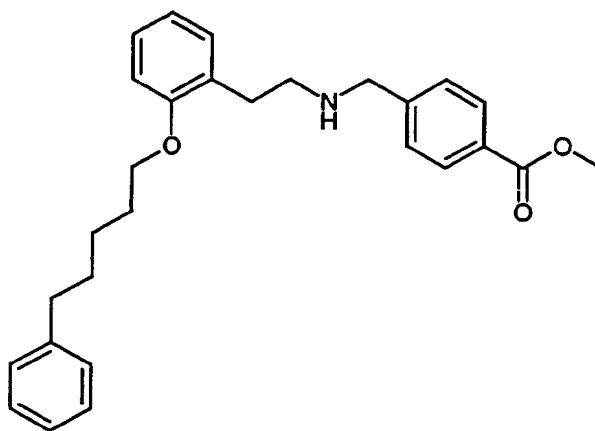


1.78 g (4.63 mmol) Methyl 4-[[[(tert-butoxycarbonyl)(2-hydroxyphenethyl)amino]-methyl]benzoat aus Bsp. V.2, 1.05 g (4.63 mmol) 5-Phenyl-1-brompentan und 0.77 g (5.55 mmol) Kaliumcarbonat werden in 15 ml Acetonitril 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben, mit Ethylacetat extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum addestilliert. Man erhält einen Feststoff, der ohne Reinigung weiter umgesetzt wird.

Ausbeute: 2.42 g (88.8 % der Theorie.)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 1.32 (s, 9H), 1.55 (m, 4H), 1.65(m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.1-7.3 (m, 9H), 7.94 (d, 2H)

V. Methyl 4-[(2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenethyl)amino)methyl]benzoat



2.42 g (4.54 mmol) Methyl 4-[[[(tert-butoxycarbonyl){2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenethyl}amino)methyl]benzoat aus Bsp. V.3 werden in ein Gemisch aus 4 ml Trifluoressigsäure und 12 ml Methylenchlorid eingetragen und 18 Stunden bei 22 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer vollständig abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen und das Produkt mit Ethylacetat mehrfach extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit 2N Natronlauge gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

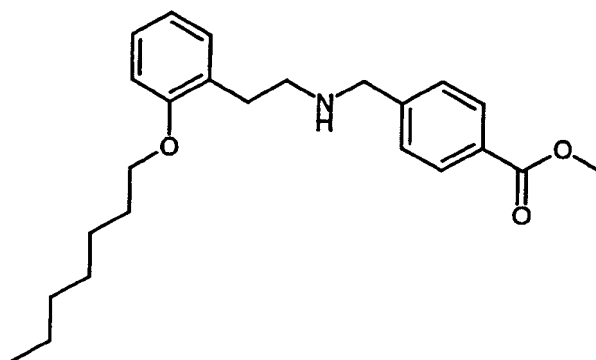
Ausbeute: 8.25 g (77 % der Theorie.)



$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 1.40 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 2.55 (t, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.1-7.3 (m, 7H), 7.45 (d, 2H), 7.90 (d, 2H)

Auf gleiche Weise wurden erhalten:

VI. Methyl 4-({[2-(heptyloxy)phenethyl]amino}methyl)benzoat

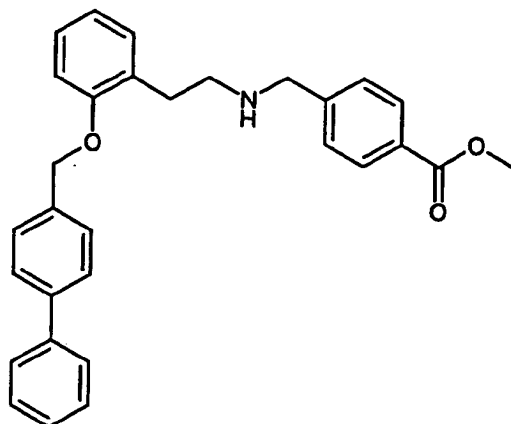


Diese Verbindung kann ausgehend von Heptylbromid statt 5-Phenyl-1-brompentan analog zu Beispiel V erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 0.85 (t, 3H), 1.2-1.4 (m, 8H), 1.65 (m, 2H), 2.70 (s, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.91 (t, 2H), 6.7-6.9 (m, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.90 (d, 2H).



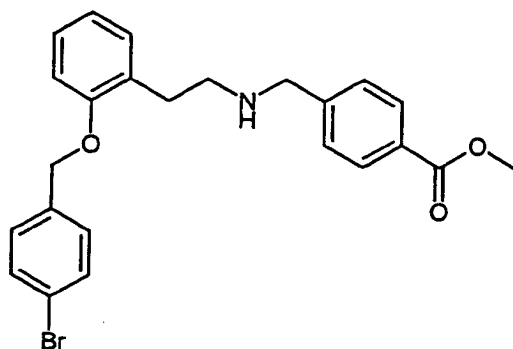
VII. Methyl 4-({[2-([1,1'-biphenyl]-4-ylmethoxy)phenethyl]amino}methyl)benzoat



Diese Verbindung kann ausgehend von 4-Phenylbenzylbromid statt 5-Phenyl-1-brompentan analog zu Beispiel V erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 2.75 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.7-7.6 (m, 15 H), 7.85 (d, 2H)

VIII. Methyl 4-({[2-([4-bromobenzyl]oxy)phenethyl]amino}methyl)benzoat

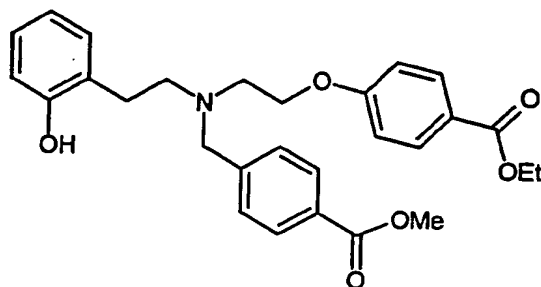


Diese Verbindung kann ausgehend von 4-Brombenzylbromid statt 5-Phenyl-1-brompentan analog zu Beispiel V erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 2.75 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.7-7.6 (m, 10 H), 7.85 (d, 2H)



IX. Methyl 4-[[[2-[4-(ethoxycarbonyl)phenoxy]ethyl](2-hydroxyphenethyl)amino]-methyl benzoat

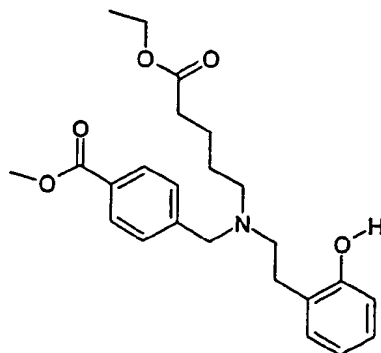


250 mg (0.88 mmol) Methyl-4-[[[2-(2-hydroxyphenethyl)amino]methyl]benzoat aus Beispiel V.1., 311 mg (1.14 mmol) 4-(2-Bromoethoxy)benzoesäureethylester (Eastman Kodak CO, US-279082), und 250 mg (2.37 mmol) Natriumcarbonat werden in 3 ml Acetonitril gelöst und 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand wird an Kieselgel (0.04-0.063 nm) mit Cyclohexan/Essigester 9/1 als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 274 mg (65.5% der Theorie)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.13 (t, 3H), 2.80-3.05 (m, 6H), 3.80-4.35 (m, 9H), 6.70-8.00 (m, 12H), 11.40 (bs, 1H).

X: Methyl-4-[[[5-ethoxy-5-oxopentyl][2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]amino]methyl]-benzoat

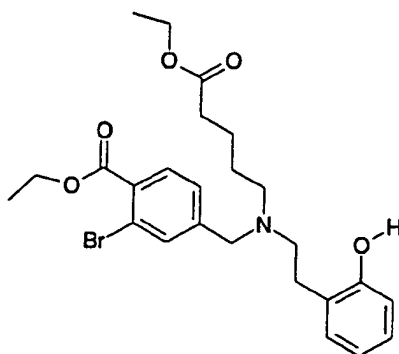




Diese Verbindung wurde analog zu Bsp. IX hergestellt mit der Ausnahme, dass Bromvaleriansäureethylester statt 4-(2-Bromoethoxy)benzoesäureethylester als Alkylierungsmittel verwendet wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.20 (t, 3H), 1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.40 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 12.1 (bs, 1H)

XI: Methyl-2-brom-4-((5-ethoxy-5-oxopentyl)[2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]amino) methyl)benzoat



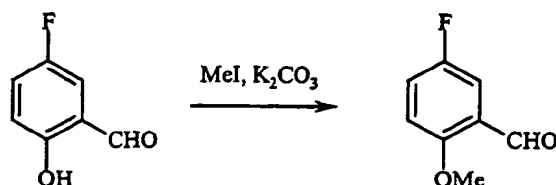
Diese Verbindung wurde analog zu Bsp. IX hergestellt mit der Ausnahme, dass Bromvaleriansäureethylester statt 4-(2-Bromoethoxy)benzoesäureethylester als Alkylierungsmittel verwendet und mit Methyl-2-brom-4-((2-hydroxyphenyl)ethyl)amino) methyl)benzoat (erhalten aus 2-Methoxyphenethylamin und 3-Brom-4-formylbenzoesäureethylester analog Bsp. V.1 [3-Brom-4-formylbenzoesäureethylester ist aus 2-Bromoterephthalsäurediethylester über Reduktion mit 1 eq. Lithiumaluminiumchlorid und Oxidierung des erhaltenen Alkohols mit Mangandioxid darstellbar] umgesetzt wurde.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 1.20 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 4.40 (q, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 11.70 (bs, 1H).



XII: Methyl-4-((5-methoxy-5-oxopentyl)[2-(5-fluor-2-hydroxyphenyl)ethyl]amino) methyl)benzoat

XII.1. 5-Fluor-2-methoxybenzaldehyd

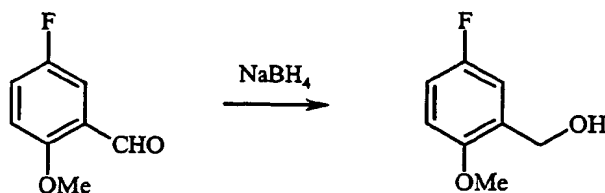


20,0 g (0,143 mol) 5-Fluor-2-hydroxybenzaldehyd werden in 250 ml Acetonitril gelöst. 81,04 g (0,57 mol) Iodmethan und 39,5 g (285 mol) Kaliumcarbonat werden zugegeben, und die Suspension wird 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Suspension wird filtriert und die Mutterlauge mit Essigsäureethylester verdünnt, zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 20,0 g (90,9% d.Th.)

¹H-NMR: (200 MHz, CDCl₃): 3.90 (s, 3H), 6.90 (dd, J = 10 Hz, J = 5 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.50 (dd, J = 10 Hz, J = 4 Hz, 1H), 10.40 (d, J = 4 Hz, 1H)

XII.2. (5-Fluor-2-methoxyphenyl)methanol



20,0 g (0,13 mol) 5-Fluor-2-methoxybenzaldehyd werden in 205 ml Methanol gelöst. Unter Argon werden 2,45 g (54,9 mol) Natriumborhydrid in kleinen Portionen zugegeben. Die Lösung wird 4 Stunden bei RT gerührt. Die Lösung wird eingeeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und 30 min. gerührt. Die wässrige Phase

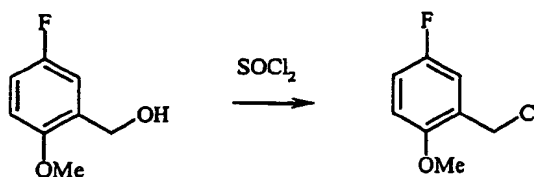


wird mit Essigester extrahiert und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 19,0 g (93,8% d.Th.)

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): 3.80 (s, 3H), 4.60 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 6.80 (dd, $J = 14$ Hz, $J = 6$ Hz, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.05 (dd, $J = 6$ Hz, $J = 4$ Hz, 1H)

XII.3. 2-(Chlormethyl)-4-fluor-1-methoxybenzol



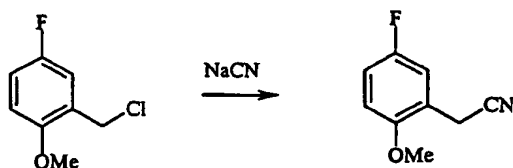
19,0 g (0,12 mol) (5-Fluor-2-methoxyphenyl)methanol werden in 105 ml Dichlormethan gelöst. Ein Tropfen DMF wird zugegeben, und anschliessend werden 26,6 ml (0,37 mol) Thionylchlorid langsam zugegeben. Die Lösung wird 2 Stunden bei RT gerührt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen, unter Kühlung mit Wasser versetzt, anschliessend mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 18,0 g (84,5% d.Th.)

$^1\text{H-NMR}$: (200 MHz, CDCl_3): 3.85 (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 6.80 (dd, $J = 14$ Hz, $J = 6$ Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.10 (dd, $J = 6$ Hz, $J = 4$ Hz, 1H)

XII.4. (5-Fluor-2-methoxyphenyl)acetonitril



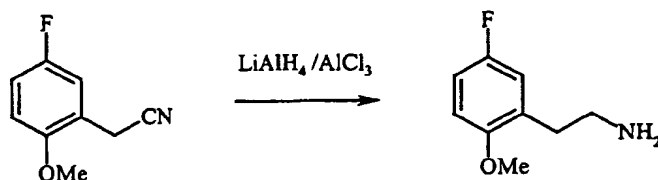


18,0 g (0,103 mol) 2-(Chloromethyl)-4-fluor-1-methoxybenzol werden in DMF:Wasser (5:1) gelöst, und 30,3 g (0,62 mol) Natriumcyanid und eine Spatelspitze Kaliumiodid werden zugegeben. Die Lösung wird über Nacht bei 120°C gerührt. Anschliessend wird die Lösung auf RT abkühlen gelassen, Wasser wird zugegeben und die Lösung mit Essigsäureethylester extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und in Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird über Silicagel mit Cyclohexan:Essigester (7:3) als Laufmittel chromatographiert.

Ausbeute: 14,5 g (85,2% d.Th.)

¹H-NMR: (200 MHz, CDCl₃): 3.70 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.80 (dd, J = 14 Hz, J = 6 Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 6 Hz, J = 4 Hz, 1H)

XII.5. 2-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)ethylamin



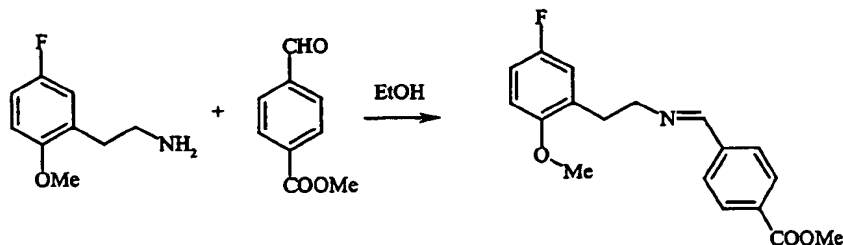
17,6 g (132 mmol) Aluminiumtrichlorid werden in THF unter Argon gelöst und auf 0°C abgekühlt. 87 ml Lithiumaluminiumhydridlösung (1M in THF) werden langsam zutropft. Eine Lösung von 14,5 g (87,8 mmol) (5-Fluor-2-methoxyphenyl)-acetonitril in 100 mL wird langsam zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 2 Stunden bei RT gerührt. Anschliessend wird bei 0°C Eis/Wasser zugegeben, mit Natriumhydroxydlösung alkalisch gestellt, mit Essigester extrahiert, getrocknet und einrotiert.



Ausbeute: 10,2 g (68,7% d.Th.)

¹H-NMR: (200 MHz, CDCl₃): 1.30 (bs, 2H), 2.70 (t, J = 6Hz, 2H), 2.90 (t, J = 6Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.70-6.90 (m, 3H)

XII.6. 4-([2-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)ethyl]imino)methyl)benzoesäuremethylester

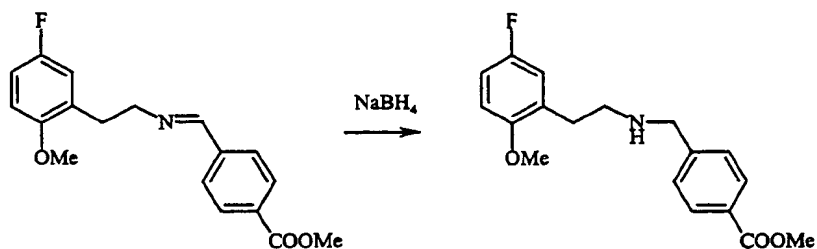


9,00 g (53 mmol) 2-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)ethylamin und 8,73 g (53 mmol) 4-Formylbenzoesäuremethylester werden in 450 ml Ethanol gelöst, unter Rückfluss 2 Stunden erhitzt und anschliessend die Lösungsmittel im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 17,0 g (100% d.Th.)

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): 3.00 (t, J = 6Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.85 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.70-6.90 (m, 3H), 7.75 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), 8.20 (s, 1H)

XII.7. 4-([2-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)ethyl]amino)methyl)benzoesäuremethylester



5,30 g (16,8 mmol) 4-([2-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)ethyl]imino)methyl)benzoesäuremethylester werden in 48,4 ml Methanol gelöst, und 1,27 g (33,6 mmol) Natriumborhydrid werden zugegeben. Die Lösung wird 2 Stunden bei RT gerührt, anschliessend wird Wasser zugegeben und mit Essigester extrahiert. Die organische

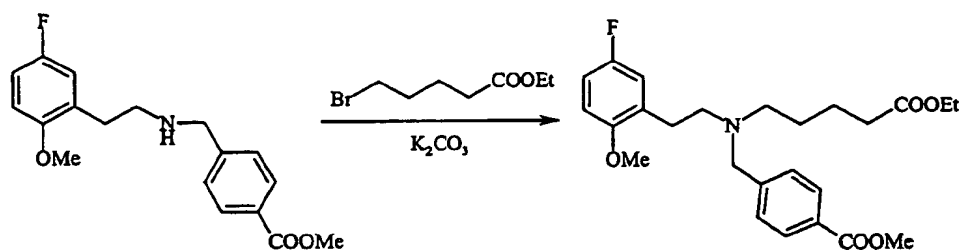


Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und in Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen und mit verdünnter HCl extrahiert. Die wässrige Phase wird alkalisch gestellt und mit Essigester extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und in Vakuum eingengt.

Ausbeute: 4,79 g (89,8% d.Th.)

$^1\text{H-NMR}$: (200 MHz, CDCl_3): 3.00 (bs, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.10 (bs, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.70 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 10.20 (bs, 1H)

XII.8. 4-((5-Ethoxy-5-oxopentyl)[2-(5-fluor-2-methoxyphenyl)ethyl]amino)-methyl)benzoesäuremethylester



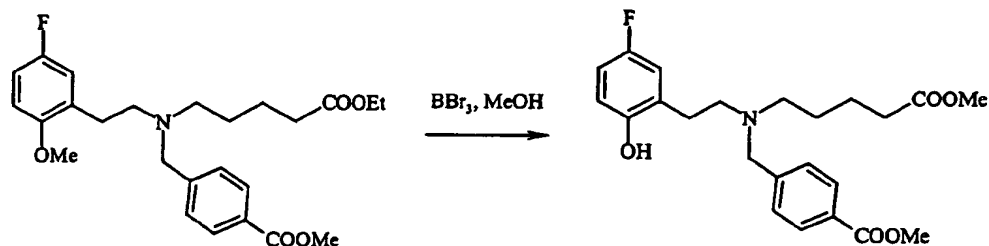
4,70 g (14,8 mmol) 4-((2-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)ethyl)amino)-methyl)benzoesäuremethylester werden unter Argon in 25 ml Acetonitril gelöst. 3,25 g (15,6 mmol) Bromvaleriansäureethylester, 7,24 g (22,2 mmol) Caesiumcarbonat und eine Spatelspitze Kaliumiodid werden zugegeben und die Suspension wird über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Das Feststoff wird abfiltriert, die Lösung eingengt und der Rückstand wird über Silicagel (Cyclohexan:Essigester (4:1)) chromatographiert.

Ausbeute: 3,8 g (57,6% d.Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.20 (t, 3H), 1.50 (m, 4H), 2.30 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.90 (d, 2H)



XII: 4-(((5-Methoxy-5-oxopentyl)[2-(5-fluor-2-hydroxyphenyl)ethyl]amino)-methyl)benzoesäuremethylester



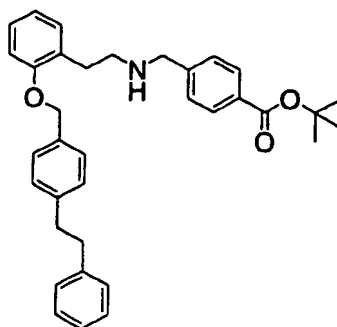
2,6 g (5,84 mmol) 4-(((5-Ethoxy-5-oxopentyl)[2-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-ethyl]amino)methyl)benzesäuremethylester werden in 50 ml Dichlormethan gelöst, auf 0°C abgekühlt, und 19,3 ml (19,3 mmol) einer 1N Lösung Bortribromid in Dichlormethan wird zugetropft. Die Lösung wird eine Stunde bei 0°C gerührt. 50 mL Methanol werden langsam bei 0°C zugetropft und die Reaktionmischung wird über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Die Mischung wird abgekühlt und die Lösungsmittel werden unter Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen und mit Natriumcarbonat gewaschen, die wässrige Phase wird dreimal mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird über Silicagel (Cyclohexan:Essigester (5:1) bis Essigester:Methanol (9:1)) chromatographiert.

Ausbeute: 840 mg (34,5% d. Th.)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 1.60 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.65 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 11.90 (bs, 1H)

XIII: Tert-butyl-4-({[2-(2-{[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]amino}-methyl)benzoat

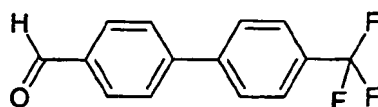




Diese Verbindung wurde analog zu Bsp. I.1 aus 2-(2-{[4-(2-Phenylethyl)benzyl]-oxy}phenyl)ethylamin und 4-Formylbenzoesäuretertbutylester hergestellt.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 1.50 (s, 9H), 2.60 (m, 4H), 2.80 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.10-7.40 (m, 13H), 7.80 (d, 2H)

XIV: 4'-(Trifluoromethyl)-1,1'-biphenyl-4-Carbaldehyd

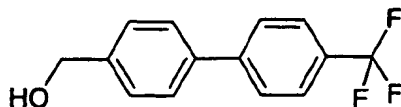


1 g (4.45 mmol) 1-Brom-4-(trifluoromethyl)benzol und 0.73 g (4.9 mmol) 4-Formylbenzoesäure werden in 30 mL Dimethoxyethan zusammengegeben und mit 15 ml 1M Natriumcarbonatlösung versetzt. Nach Zugabe von 110 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(II) wird 18 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Die Reaktionslösung wird abgekühlt, Dichlormethan und Wasser wird zugegeben, die Mischung über Extrelut filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.
Ausbeute: 87%

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.70 (m, 6H), 8.00 (d, 2H), 10.00 (s, 1H).

XV: [4'-(Trifluoromethyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]methanol



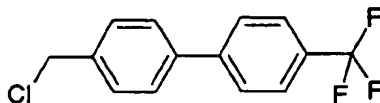


970 mg (3.88 mmol) des Aldehyds XIV werden in Methanol gelöst und 150 mg (3.88 mmol) Natriumhydrid werden zugegeben, 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, eingengt und Wasser zugegeben. Es wird 30 min gerührt und der Feststoff abfiltriert.

Ausbeute: 90%

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.75 (t, 1H), 4.80 (d, 2H), 7.40-7.90 (m, 8H).

XVI: 4-(Chloromethyl)-4'-(trifluoromethyl)-1,1'-biphenyl

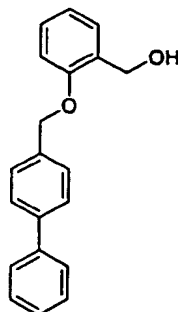


883 mg (3.49 mmol) des Alkohols XV werden in Dichlormethan gelöst, 2.5 mL (35 mmol) POCl_3 werden zugegeben und die Lösung wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt.

Ausbeute: 85%

XVIIa: [2-(1,1'-biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]methanol





Eine Mischung aus 2.92 g (23.49 mmol) 2-Hydroxybenzylalkohol, 5.00 g (24.67 mmol) 4-Phenylbenzylchlorid und 3.41 g (24.67 mmol) Kaliumcarbonat in 60 ml Aceton wurden über Nacht rückfließend erhitzt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert. Der Rückstand wurde in 1 N NaOH aufgenommen, und man extrahierte mit Ethylacetat. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Produkt wurde chromatografisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 10:1).

Ausbeute: 4.27 g (62.7%)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.26 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.88 – 7.02 (m, 2H), 7.18 – 7.66 (m, 11H).

Analog wurden hergestellt:

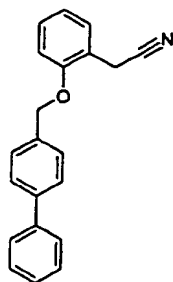
Beispiel	Struktur	Ausbeute (%)	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min])
XVIIb (aus 5-Brom-pentyl-benzol)		86.4	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1.43 – 1.58 (m, 2H), 1.62 – 1.77 (m, 2H), 1.77 – 1.93 (m, 2H), 2.28 (bs, 1H), 2.64



Beispiel	Struktur	Ausbeute (%)	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min])
			(t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.00 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 6.80 – 6.97 (m, 2H), 7.10 – 7.34 (m, 7H).
XVIIc (aus 4-Cyclohexylbenzylchlorid)		90.2	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1.14 – 2.59 (m, 12H), 4.71 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.80 – 7.39 (m, 8H).
XVIIId (aus 4-Phenylethylbenzylchlorid)		56.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 2.30 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 2.93 (s, 4H), 4.72 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.91 – 6.99 (m, 2H), 7.14 – 7.35 (m, 11H).

XVIIIa: [2-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]acetonitril





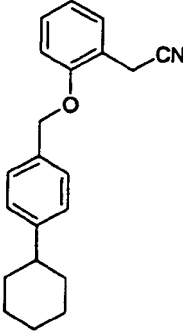
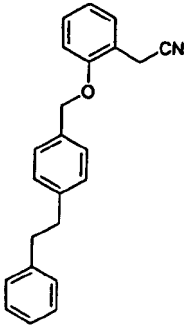
Zu einer Lösung von 6.49 ml (88.99 mmol) Thionylchlorid in 150 ml Benzol wurde eine Lösung von 15.20 g (52.35 mmol) XVIIa in 300 ml Benzol zugetropft. Die Lösung wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt. Man entfernte das Lösungsmittel und nahm den Rückstand in 350 ml DMF auf. Man gab 25.65 g (523.48 mmol) NaCN zu und erwärmte 16 h unter Rückfluss. Nachdem die Mischung sich auf Raumtemperatur abgekühlt hatte, versetzte man mit Wasser und saugte den Niederschlag ab.

Ausbeute: 13.6 g (81.5 %)

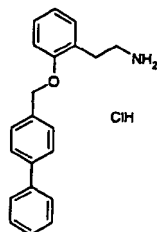
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.74 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.93 – 7.03 (m, 2H), 7.21 – 7.67 (m, 11H).

Analog wurden hergestellt:



Beispiel	Struktur	Aus- beute (%)	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min])
XVIIIb (aus XVIIc)		47.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1.17 – 1.95 (m, 10H), 2.43 – 2.60 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.89 – 7.02 (m, 2H), 7.18 – 7.41 (m, 6H).
XVIIIc (aus XVIIId)		75.0	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 2.93 (s, 4H), 3.71 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.89 – 7.03 (m, 2H), 7.12 – 7.43 (m, 11H).

XIXa: 2-[2-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]ethanamin hydrochlorid



Zu einer Lösung von 52.93 ml (52.93 mmol) BH₃·THF (1 M in THF) wurde eine Lösung von 7.90 g (26.39 mmol) XVIIIa in 80 ml THF zugetroft. Die Lösung wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nachdem die Lösung sich auf Raumtemperatur abgekühlt

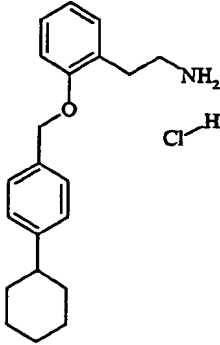
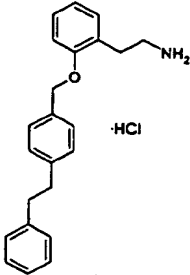


hatte versetzte man sehr vorsichtig mit 150 ml 6 M Salzsäure und rührte die Mischung 16 h bei Raumtemperatur. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 6.72 g (74.9 %)

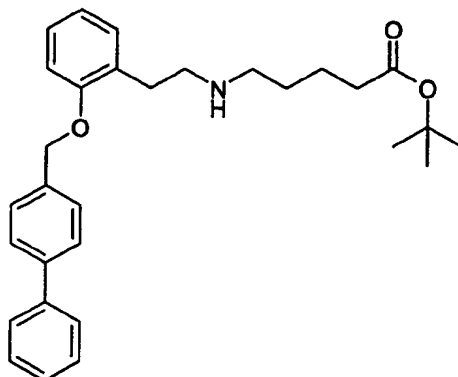
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.89 – 3.01 (m, 4H), 5.20 (s, 2H), 6.85 – 7.78 (m, 13H), 7.99 (bs, 3H).

Analog wurden hergestellt:

Beispiel	Struktur	Ausbeute (%)	physikalische Daten: ^1H -NMR (δ in ppm, Auswahl) oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min])
XIXb (aus XVIIIb)		70.3	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.09 – 1.46 (m, 6H), 1.57 – 1.85 (m, 5H), 2.75 – 2.95 (m, 2H), 2.96 – 3.05 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.77 – 7.44 (m, 8H), 7.77 (bs, 3H).
XIXc (aus XVIIIc)		83.1	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.69 – 3.06 (m, 8H), 5.10 (s, 2H), 6.83 – 7.42 (m, 13H), 7.95 (bs, 3H).



XXa: tert-Butyl 5-({2-[2-(1,1'-biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]-ethyl}amino)pentanoat



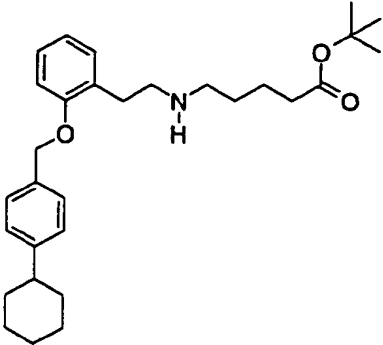
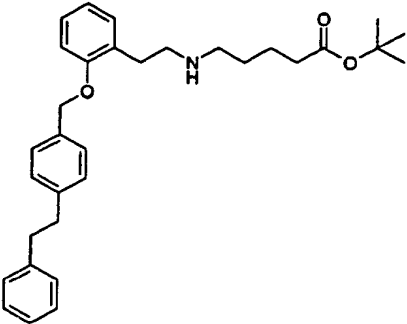
Zu einer Lösung von 3.00 g (8.83 mmol) XVIIIa in 50 ml DMF wurden 13.40 g (132.40 mmol) Triethylamin und 1.05 g (4.41 mmol) Bromvaleriansäure-tert.-butylester gegeben. Man rührte 16 h bei Raumtemperatur und kontrollierte die Reaktion per Dünnschichtchromatographie. Die Lösung wurde mit Wasser versetzt und man extrahierte mit Ethylacetat/Cyclohexan 1:1. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Produkt wurde chromatografisch gereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 20:1).

Ausbeute: 0.85 g (41.9 %).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.31 – 1.54 (m, 4H), 1.36 (s, 9H), 2.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.56 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.70 – 2.91 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 6.82 – 7.75 (m, 13H).

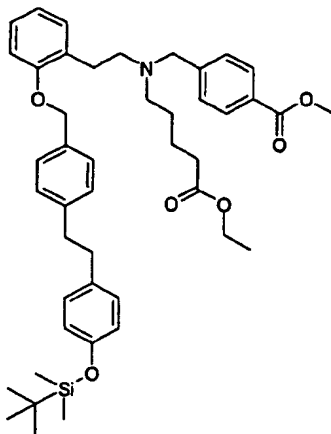
Analog wurden hergestellt:



Beispiel	Struktur	Aus- beute (%)	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min])
XXb (aus XIXb)		68.5	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1.16 – 1.95 (m, 21H), 2.19 (t, J 0 7.3 Hz, 2H), 2.43 – 2.66 (m, 4H), 2.76 – 3.00 (m, 6H), 5.03 (s, 2H), 6.82 – 7.42 (m, 8H).
XXc (aus XIXc)		90.4	LC/MS: 4.04 min [488 (M+H)].



XXI: 4-{{2-[2-{{4-[2-(4-{{Tert-butyl(dimethyl)silyl}oxy}phenyl)ethyl]benzyl}oxy)-phenyl]ethyl}(5-ethoxy-5-oxopentyl)amino]methyl}benzoesäuremethylester



166 mg (0,403 mmol) 4-({(5-Ethoxy-5-oxopentyl)[2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]amino}methyl)benzoesäuremethylester und 160 mg (0,443 mmol) t-Butyl(4-{2-[4-(chloromethyl)phenyl]ethyl}phenoxy)dimethylsilan (hergestellt aus 4-{{t-Butyl-(dimethyl)silyl}oxy}benzaldehyd und [4-(Methoxycarbonyl)benzyl](triphenyl)-phosphoniumchlorid über eine Wittigreaktion, anschließende Hydrierung der Doppelbindung, Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid und Chlorierung analog XVI) werden in 6 ml Acetonitril gelöst. 263 mg (0,81mmol) Cäsiumcarbonat und eine Spatelspitze Kaliumiodid werden zugegeben, und die Mischung wird über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Die Suspension wird filtriert, eingeeengt und der Rückstand wird über Silicagel Cyclohexan : Essigester = 5:1 chromatographiert.

Ausbeute: 27 mg (9,1% d. Th.)

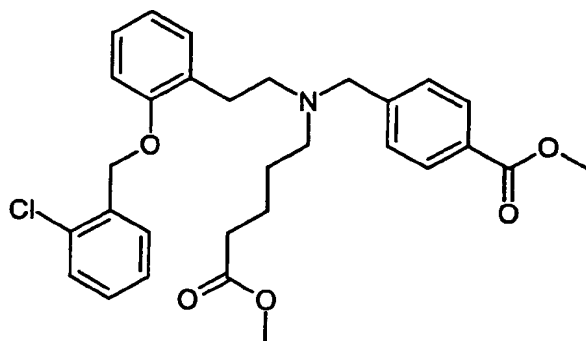
LC/MS: 738 (M+1), Rt=3.76

Bedingungen: Säule: Symmetry C18 2,1*150 mm; Eluent: Acetonitril + 0,6 g 30%ig HCl/1l H₂O; Gradient: 10 % Acetonitril bis 90 % Acetonitril; Fluss: 0,6 ml/min; Detektor: UV 210 nm



Synthesebeispiele

Beispiel 1: Methyl-4-{{[2-[(2-chlorobenzyl)oxy]phenethyl}{5-methoxy-5-oxopentyl)-amino]methyl}benzoat (über Verfahren D)



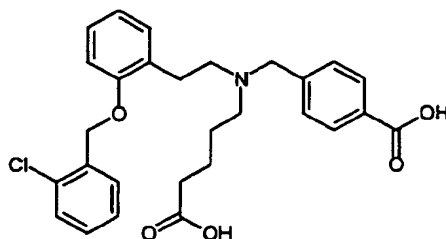
193.2 mg (0.484 mmol) Methyl 4-{{[2-hydroxyphenethyl)amino]methyl}benzoat aus Bsp. I, 77.9 mg (0.484 mmol) 2-Chlorbenzylchlorid und 80.2 mg (0.580 mmol) Kaliumcarbonat werden in 2.0 ml Acetonitril 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wird auf Wasser geschüttet und mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt durch Blitzchromatographie an Kieselgel (0.04-0.063 nm) mit Cyclohexan/Essigester 2/1 als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 245.2 mg (83.5 % der Theorie)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 1.40 (m, 4H), 2.15 (t, 2H), 2.40 (dd, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 6.9-7.5 (m, 10H), 7.82 (d, 2H).



Beispiel 2: 4-[[[(4-carboxybutyl){2-[(2-chlorobenzyl)oxy]phenethyl}amino)methyl]-benzoessäure (über Verfahren E)

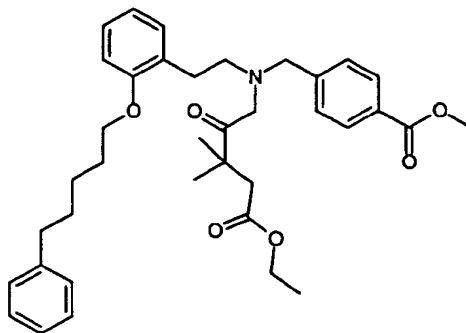


124.8 mg (0.238 mmol) Methyl-4-[[{2-[(2-chlorobenzyl)oxy]phenethyl}(5-methoxy-5-oxopentyl)amino]methyl]benzoat aus Bsp. 1 werden in 0.3 ml Methanol und 0.17 ml Wasser vorgelegt und mit 0.2 ml einer 40 prozentigen Natriumhydroxidlösung versetzt. Es wird eine Stunde bei 60°C gerührt, abgekühlt und das Methanol im Vakuum abdestilliert. Die wässrige Phase wird durch Zugabe eines Citronensäure-/Natronlaugepuffers auf pH 4 gestellt und der entstandene Niederschlag abgetrennt. Durch Verrühren in kochendem Cyclohexan erhält man feinkristallines Produkt.

Ausbeute: 65.70 mg (54.4 % der Theorie)

¹H NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ= 1.35 (br.m 4H), 1.98 (br. m, 2H), 2.37 (m (2H), 2.58 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.8-7.6 (m, 10H), 7.75 (d, 2H), 13.5 (br.s, 1H).

Beispiel 3: Methyl-4-[[[(5-ethoxy-3,3-dimethyl-2,5-dioxopentyl){2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenethyl}amino)methyl]benzoat (über Verfahren A)



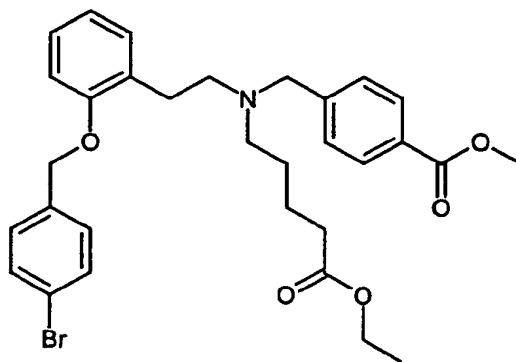


200.0 mg (0.463 mmol) Methyl 4-[(2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenethyl)amino)methyl]benzoat aus Bsp. V, 116.4 mg (0.463 mmol) 5-Brom-3,3-dimethylaevulinsäureethylester und 58.9 mg (0.56 mmol) Natriumcarbonat werden in 1 ml Acetonitril 18 Stunden auf 60 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand auf Wasser gegeben und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel (0.04-0.063 nm) mit Cyclohexan/Ethylacetat 10/1 gereinigt.

Ausbeute: 163.1 mg (58.5 % der Theorie)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 1.09 (s, 6H), 1.10 (t, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 2.55 (m, 2H), 2.70 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.96 (q, 2H), 6.7-6.9 (m, 2H), 7.0-7.3 (m, 7H), 7.40 (d, 2H), 7.85 (d, 2H).

Beispiel 4: Methyl 4-[(2-[(4-bromobenzyl)oxy]phenethyl){5-ethoxy-5-oxopentyl}amino)methyl]benzoat (über Verfahren D)



5.00 g (11.0 mmol) Methyl 4-[(2-[(4-bromobenzyl)oxy]phenethyl)amino)methyl]benzoat aus Bsp. VIII, 2.30 g (11.0 mmol) 5-Bromvaleriansäureethylester und 1.109 g (13.21 mmol) Natriumhydrogencarbonat werden in 30 ml Acetonitril 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel

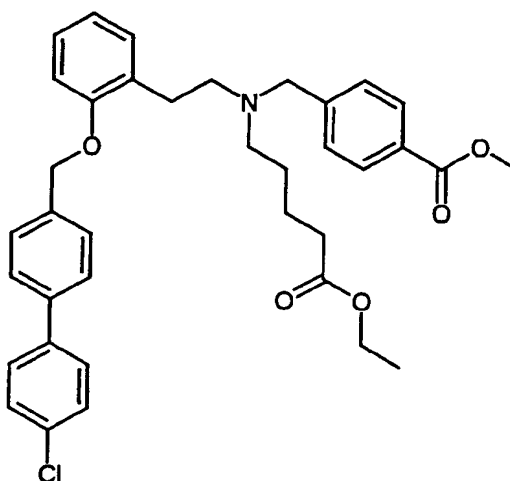


im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol 100/1 als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 5.69 g (88.1 % der Theorie)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 1.1 (m, 2H), 1.4 (m, 2H), 2.15 (t, 3H), 2.4 (t, 2H), 2.6 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.0 (q, 2H), 5.10 (s, 2H), 6.85 (t, 2H), 7.0-7.2 (m, 8H), 7.4-7.8 (m), 7.9 (d, 2H)

Beispiel 5: Methyl-4-[[[2-[(4'-chloro[1,1'-biphenyl]-4-yl)methoxy]phenethyl](5-ethoxy-5-oxopentyl)amino]methyl]benzoat (über Verfahren F)



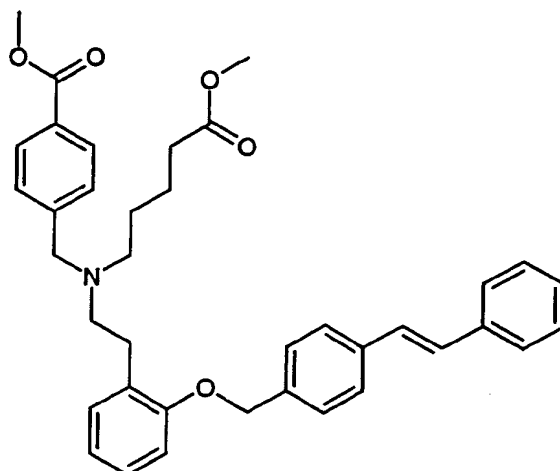
300.0 mg (0.51 mmol) Methyl-4-[[[2-[(4-bromobenzyl)oxy]phenethyl](5-ethoxy-5-oxopentyl) amino]methyl]benzoat aus Bsp. 4 werden in 3 ml Dimethoxyethan vorgelegt und nacheinander mit 101.7 mg (0.62 mmol) 4-Chlorphenylboronsäure und 0.57 ml 2M Natriumcarbonatlösung versetzt. Nach Zugabe von 10.0 mg Dichlorobis-(triphenylphosphine)palladium(II) wird 18 Stunden auf Rückflusstemperatur erhitzt. Die Reaktionslösung wird abgekühlt, mit 20 ml Ethylacetat versetzt und nacheinander mit 5 prozentiger Natriumhydrogenphosphatlösung, Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die Organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat=10:1 als Laufmittel chromatographiert.



Ausbeute: 240.5 mg (74.3 % der Theorie)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 1.10 (t, 3H), 1.43 (m, 4H), 2.15 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.97 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.85 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.13 (dd, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.5-7.7 (m, 8H), 7.83 (d, 2H).

Beispiel 6: Methyl-4-({(5-methoxy-5-oxopentyl)[2-({4-[(E)-2-phenylethenyl]benzyl}-oxy)phenethyl] amino}methyl)benzoat (über Verfahren D)



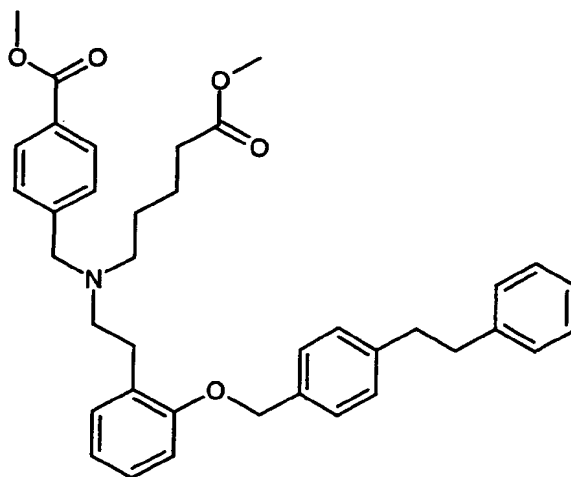
1.0 g (2.50 mmol) Methyl-4-[(2-hydroxyphenethyl)-(5-methoxy-5-oxopentyl)-amino]methyl}benzoat aus Bsp. I, 0.687 g (3.00 mmol) 4-(Chlormethyl)stilben und 0.520 g (3.75 mmol) Kaliumcarbonat werden in 10.0 ml Acetonitril 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wird filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum addestilliert. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 4/1 als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 1.32 g (79.9 % der Theorie)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 1.4-1.6 (m, 4H), 2.17 (t, 2H), 2.43 (t, 2H), 2.6 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 6.7-7.4 (m, 11H), 7.55 (t, 4H), 7.85 (d, 2H).



Beispiel 7: Methyl 4-(((5-methoxy-5-oxopentyl){2-[(4-phenethylbenzyl)oxy]-phenethyl}amino)methyl)benzoat (über Verfahren G)



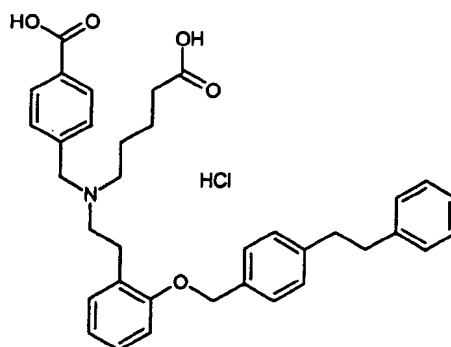
781.8 mg (1.34 mmol) Methyl-4-(((5-methoxy-5-oxopentyl)[2-({4-[(E)-2-phenylethenyl] benzyl}oxy)phenethyl]amino)methyl)benzoat aus Bsp. 6 und 80.0 mg 10% Palladium auf Aktivkohle werden in 10 ml Ethylacetat unter Atmosphärendruck hydriert. Nach 1 Stunde ist die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Die Lösung wird filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/ Ethylacetat=10:1 als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 309 mg (38.9 % der Theorie)

^1H -NMR (300 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 1.42 (m, 4H), 2.15 (t, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.85 (s, 4H), 3.55 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 6.8-7.4 (m, 15H), 7.85 (d, 2H).



Beispiel 8: 4-[[[(4Carboxybutyl)-{2-[(4-phenethylbenzyl)oxy]phenethyl}amino)-methyl]benzoessäure Hydrochlorid (über Verfahren E)



262.60 mg (0.442 mmol) Methyl 4-[[[(5-methoxy-5-oxopentyl){2-[(4-phenethylbenzyl)oxy]phenethyl}amino)methyl]benzoat aus Bsp. 7 werden in 2 ml Dioxan vorgelegt, mit 0.2 ml 45 prozentiger NaOH versetzt und 18 Stunden auf 60°C erhitzt. Das Dioxan wird unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit 2N HCl auf pH 4 gestellt. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet. 50 mg des Produkts werden in 2ml Methylenchlorid und 1ml Methanol gelöst, mit 1ml einer 4N Lösung von HCl in Dioxan versetzt und 1h bei Raumtemperatur nachgerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit Ether/Petrolether verührt.

Ausbeute: 34.0 mg (56.2 % der Theorie) weiße Kristalle

¹H -NMR (300 MHz, d⁴-Methanol): δ= 1.52 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 2.25 (t, 2H), 2.90 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 4.38 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.8-7.3 (m, 13H), 7.55 (d, 2H), 8.05 (d, 2H).

Beispiel 8a: 4-[[[(4Carboxybutyl)-{2-[(4-phenethylbenzyl)oxy]phenethyl}amino)-methyl]benzoessäure

Die freie Carbonsäure wurde auf gleichem Weg, aber ohne den letzten Schritt der Umsetzung mit HCl hergestellt:



^1H -NMR (300 MHz, d^6 -DMSO): δ = 1.45 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 2.30-3.60 (m), 5.08 (s, 2H), 6.80 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.00-7.50 (m, 13H), 12.5 (bs).

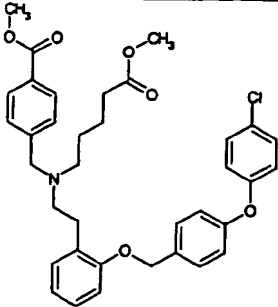
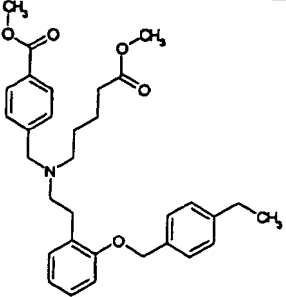
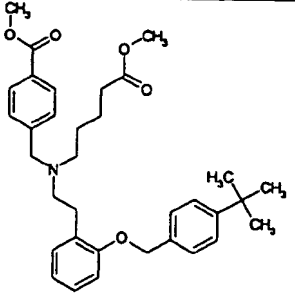
Auf analoge Weise können folgende Verbindungen hergestellt werden:

Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ^1H -NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
9 (aus I und 5-Phenylpentyl-1-bromid über Verfahren D)		2.40(dd), 2.57(m), 2.72(m), 3.53(s), 3.60(s), 3.82(s), 3.82(s)
10 (aus I und 4-Phenylbutyl-1-bromid über Verfahren D)		2.41(dd), 2.59(m), 2.73(m), 3.54(s), 3.63(s), 3.84(s), 3.83(s)
11 (aus 9 über Verfahren E)		2.45(dd), 2.55(m), 2.68(m), 3.62(s), 3.85(t), 12.3(br.s)

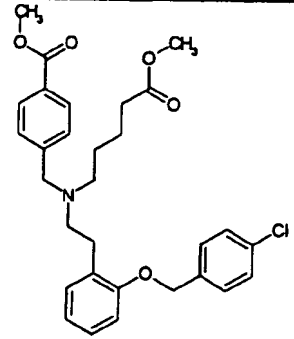
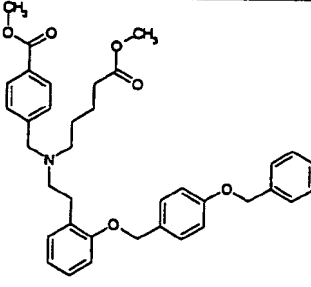
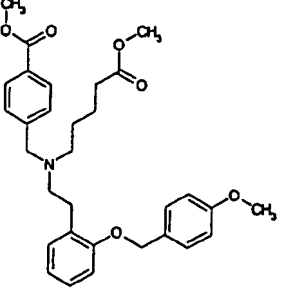


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
12 (aus 10 über Verfahren E)		2.43(dd), 2.57(m), 2.66(m), 3.64(s), 3.87(t), 12.3(br.s)
13 (aus III und 4- (Chlormethyl)- stilben über Verfahren D)		592 (M+1), Rt=4.23
14 (aus I und Allylbromid über Verfahren D)		2.40(dd), 2.57(m), 2.72(m), 3.53(s), 3.60(s), 3.82(s), 3.89(d)
15 (aus 14 über Verfahren E)		2.44(dd), 2.56(m), 2.65(m), 3.65(s), 3.87(d), 12.3(br.s)
16 (aus I und 4- (Chlormethyl)- biphenyl über Verfahren D)		2.40(dd), 2.57(m), 2.72(m), 3.53(s), 3.60(s), 3.82(s), 5.08(s)

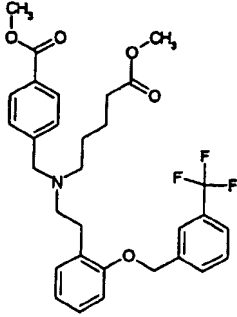
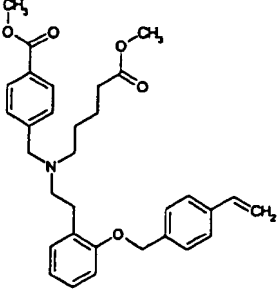
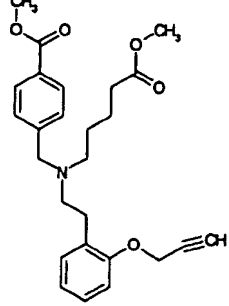
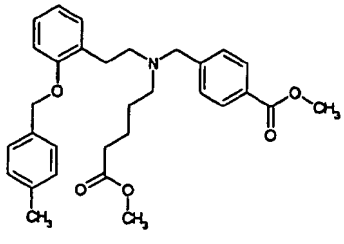


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
17 (aus I und 4- (4'-Chlor)- phenoxy- benzylchlorid über Verfahren D)		2.42(dd), 2.59(m), 2.73(m), 3.54(s), 3.62(s), 3.84(s), 5.10(s)
18 (aus I und 4- Ethylbenzyl- chlorid über Verfahren D)		2.41(dd), 2.55(m), 2.70(m), 3.55(s), 3.62(s), 3.84(s), 5.08(s)
19 (aus I und 4-t- Butylbenzyl- chlorid über Verfahren D)		2.39(dd), 2.59(m), 2.70(m), 3.55(s), 3.62(s), 3.84(s), 5.10(s)

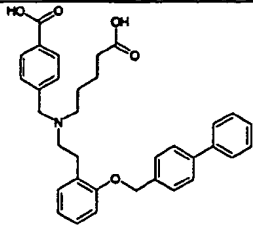
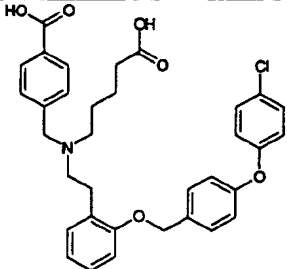
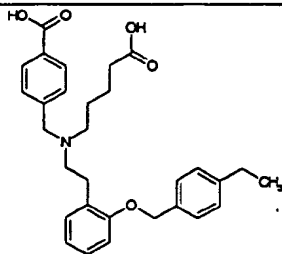
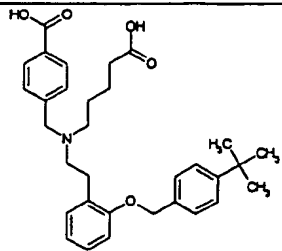


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: $^1\text{H-NMR}$ (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
20 (aus I und 4- Chlorbenzyl- chlorid über Verfahren D)		2.40(dd), 2.55(m), 2.74(m), 3.52(s), 3.55(s), 3.75(s), 5.05(s)
21 (aus I und 4- Phenylmethyl- oxybenzyl- chlorid über Verfahren D)		2.44(dd), 2.58(m), 2.69(m), 3.55(s), 3.64(s), 3.83(s), 5.06(s)
22 (aus I und 4- Methoxy- benzylchlorid über Verfahren D)		2.39(dd), 2.59(m), 2.70(m), 3.55(s), 3.62(s), 3.84(s), 5.10(s)

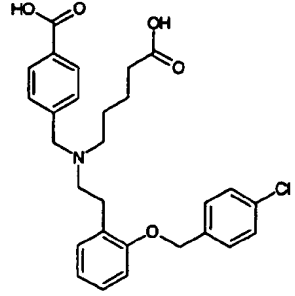
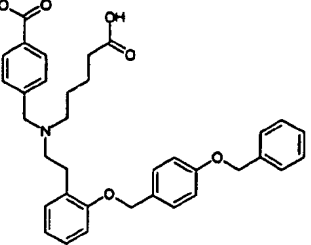
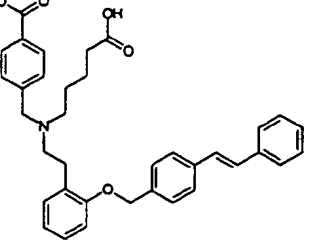
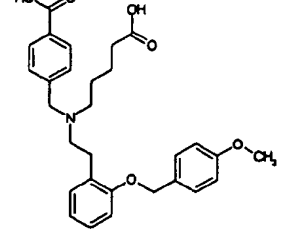


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: $^1\text{H-NMR}$ (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
23 (aus I und 3-Trifluor-methylbenzyl-chlorid über Verfahren D)		2.42(dd), 2.59(m), 2.73(m), 3.54(s), 3.62(s), 3.84(s), 5.10(s)
24 (aus I und 4-Allylbenzyl-chlorid über Verfahren D)		2.41(dd), 2.55(m), 2.70(m), 3.55(s), 3.62(s), 3.84(s), 5.08(s)
25 (aus I und 3-Brom-1-propin über Verfahren D)		2.40(dd), 2.57(m), 2.72(m), 3.53(s), 3.60(s), 3.82(s), 3.91(d)
26 (aus I und 4-Methylbenzyl-chlorid über Verfahren D)		2.40(dd), 2.57(m), 2.72(m), 3.53(s), 3.60(s), 3.82(s), 5.08(s)

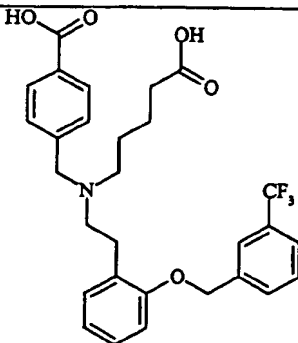
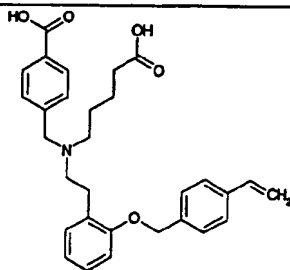
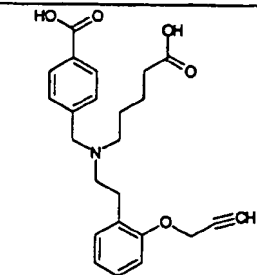
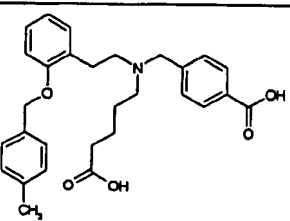


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
27 (aus 16 über Verfahren E)		2.37(dd), 2.58(m), 2.72(m), 3.61(s), 5.12(s), 12.3(br.s)
28 (aus 17 über Verfahren E)		2.43(dd), 2.61(m), 2.75(m), 3.61(s), 5.03(s), 12.3(br.s)
29 (aus 18 über Verfahren E)		2.40(dd), 2.62(m), 2.72(m), 3.63(s), 5.05(s), 12.3(br.s)
30 (aus 19 über Verfahren E)		2.37(dd), 2.58(m), 2.72(m), 3.61(s), 5.12(s), 12.3(br.s)

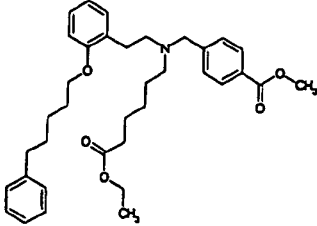
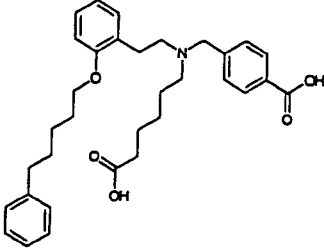
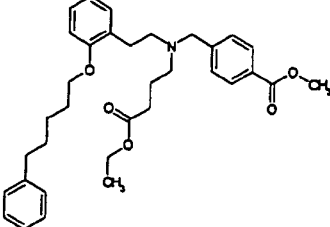
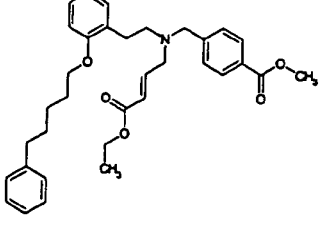


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: $^1\text{H-NMR}$ (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
31 (aus 20 über Verfahren E)		2.43(dd), 2.61(m), 2.75(m), 3.61(s), 5.03(s), 12.3(br.s)
32 (aus 21 über Verfahren E)		2.43(dd), 2.61(m), 2.75(m), 3.61(s), 5.03(s), 12.3(br.s)
33 (aus 6 über Verfahren E)		2.37(dd), 2.58(m), 2.72(m), 3.61(s), 5.12(s), 12.3(br.s)
34 (aus 22 über Verfahren E)		2.43(dd), 2.61(m), 2.75(m), 3.61(s), 5.03(s), 12.3(br.s)

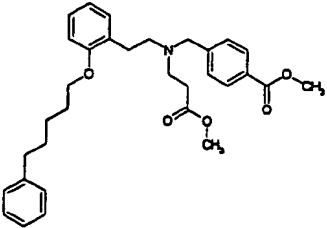
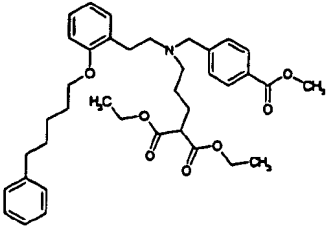
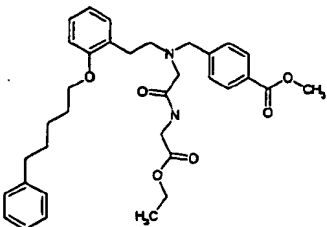


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
35 (aus 23 über Verfahren E)		2.37(dd), 2.58(m), 2.72(m), 3.61(s), 5.12(s)
36 (aus 24 über Verfahren E)		2.43(dd), 2.61(m), 2.75(m), 3.61(s), 5.03(s), 12.3(br.s)
37 (aus 25 über Verfahren E)		2.44(dd), 2.56(m), 2.65(m), 3.65(s), 3.90(d), 12.3(br.s)
38 (aus 26 über Verfahren E)		2.37(dd), 2.58(m), 2.72(m), 3.61(s), 5.12(s), 12.3(br.s)

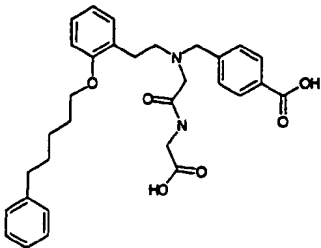
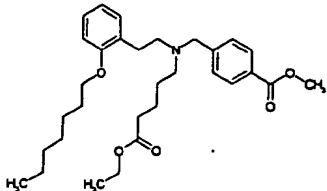
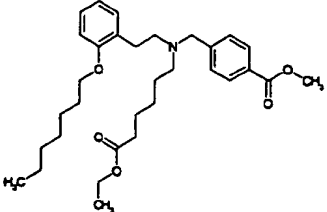


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
39 (aus V und 6-Bromhexan- säureethylester über Verfahren A)		1.00-1.20 (m), 1.30-1.60 (m), 2.20 (t), 2.30-2.70 (m), 3.60 (s), 3.80 (m), 4.00 (q), 6.80 (m), 7.00-7.30 (m), 7.40 (d), 7.90 (d)
40 (aus 39 über Verfahren E)		1.22 (m), 1.40 (m), 1.60 (m), 2.15 (t), 2.40-2.60 (m), 2.70 (m), 3.65 (s), 3.86 (t), 6.75-6.9 (m), 7.0-7.3 (m), 7.35 (d), 7.90 (d), 12.30 (bs).
41 (aus V und 4-Brombutan- säureethylester über Verfahren A)		546 (M+1), Rt=4.01
42 (aus V und 4-Brom-2-buten- säureethylester über Verfahren A)		544 (M+1), Rt=4.12

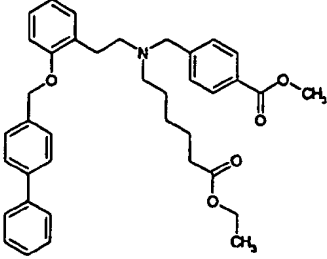
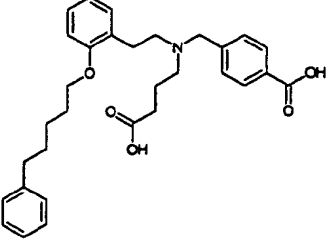
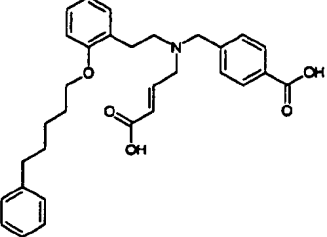
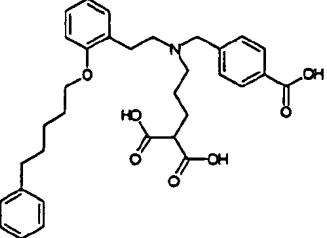


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: $^1\text{H-NMR}$ (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
43 (aus V und 3-Brompropan- säuremethyl- ester über Ver- fahren A)		518(M+1), Rt=4.27
44 (aus V und 2-(3-Brom- propyl)malon- säurediethyl- ester über Ver- fahren A)		518(M+1), Rt=4.25
45 (aus V und N-Ethoxycarbon- ylmethyl)-2- chloracetamid über Verfahren A)		575(M+1), Rt=4.34



Beispiel	Struktur	physikalische Daten: $^1\text{H-NMR}$ (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
<p>46</p> <p>(aus 45 über Verfahren E)</p>		<p>1.35 (m), 1.60 (m), 2.45 (s), 2.60 (m), 2.75 (m), 3.15 (s), 3.75 (s), 3.85 (t), 6.7-6.9 (m), 7.0-7.1 (m), 7.3 (d), 7.45 (d), 7.85 (d)</p>
<p>47</p> <p>(aus VI und 5-Brompentan- säureethylester über Verfahren A)</p>		<p>1.0-1.6 (m), 2.2 (t), 2.4 (m), 2.55 (m), 2.60 (m), 3.65 (s), 3.85 (s), 4.05 (q), 6.8-6.9 (m), 7.0-7.2 (m), 7.4 (d), 7.9 (d)</p>
<p>48</p> <p>(aus VI und 6-Bromhexan- säureethylester über Verfahren A)</p>		<p>1.0-1.6 (m), 2.2 (t), 2.4 (m), 2.55 (m), 2.60 (m), 3.65 (s), 3.85 (s), 4.05 (q), 6.8-6.9 (m), 7.0-7.2 (m), 7.4 (d), 7.9 (d)</p>



Beispiel	Struktur	physikalische Daten: $^1\text{H-NMR}$ (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
49 (aus VII und 6-Bromhexan-säureethylester über Verfahren A)		1.1 (m), 1.4 (m), 2.15 (t), 2.4 (t), 2.6 (m), 2.8 (m), 3.63 (s), 3.80 (s), 4.0(q), 5.10 (s), 6.85 (t), 7.0-7.2 (m), 7.4-7.8 (m), 7.9 (d)
50 (aus 41 über Verfahren E)		504 (M+1), Rt=3.30
51 (aus 42 über Verfahren E)		502 (M+1), Rt=3.34
52 (aus 44 über Verfahren E)		562 (M+1), Rt=3.31

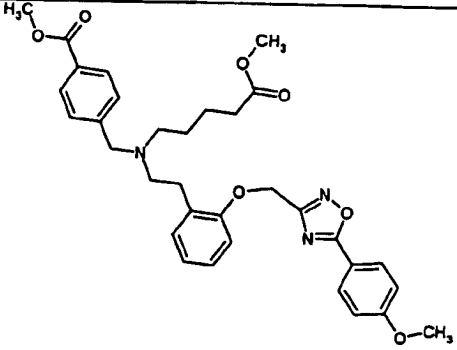
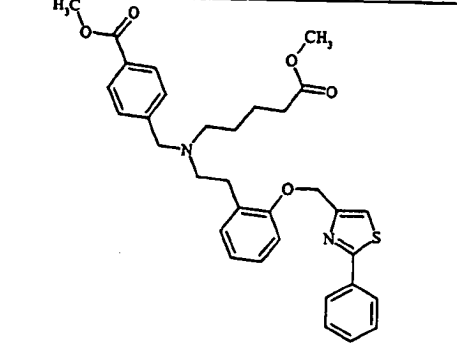
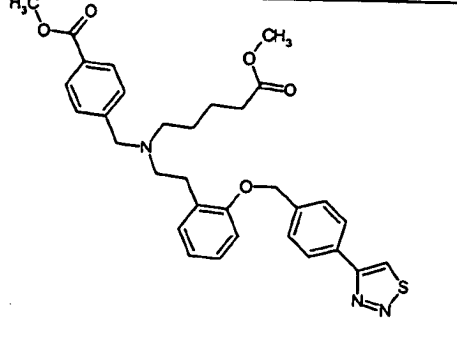


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: $^1\text{H-NMR}$ (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
53 (aus 43 über Verfahren E)		490 (M+1), Rt=3.34
54 (aus 47 über Verfahren E)		1.0-1.6 (m), 2.2 (t), 2.4 (m), 2.55 (m), 2.60 (m), 3.65 (s), 3.85 (s), 4.05 (q), 6.8-6.9 (m), 7.0-7.2 (m), 7.4 (d), 7.9 (d), 12.5 (br. S)
55 (aus 48 über Verfahren E)		1.0-1.6 (m), 2.2 (t), 2.4 (m), 2.55 (m), 2.60 (m), 3.65 (s), 3.85 (s), 4.05 (q), 6.8-6.9 (m), 7.0-7.2 (m), 7.4 (d), 7.9 (d), 12.5 (br. S)
56 (aus 49 über Verfahren E)		1.2 (m), 1.4 (m), 1.7 (m), 2.1 (t), 3.0-3.3 (m), 4.4 (s), 5.15 (s), 7.0-7.8 (m), 8.0 (d), 12.5 (br. s)

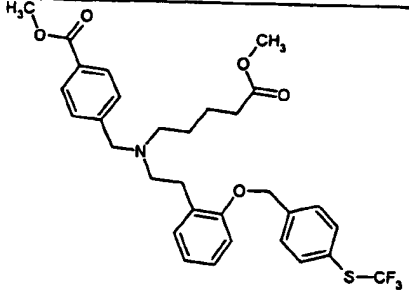
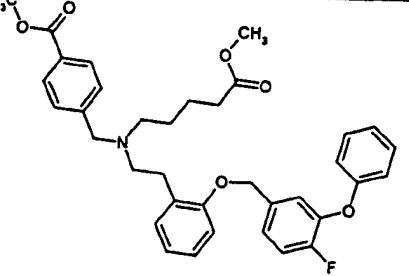
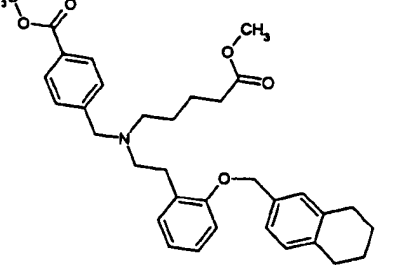
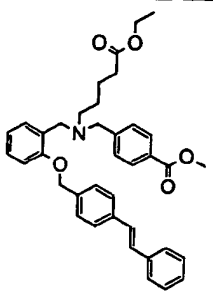


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
57 (aus 4 über Verfahren E)		1.4 (m), 2.1 (m), 2.3-2.7 (m), 3.65 (m), 5.05 (s), 7.0-7.8 (m), 12.4 (br. s)
58 (aus I und 4- Cyclohexyl- benzylchlorid über Verfahren D)		572 (M+1), Rt=3.43
59 (aus I und 4- (4,5,6-Tri- chlorpyrimidin- 2-yl)benzyl- chlorid über Verfahren D)		670 (M+1), Rt=3.39
60 (aus I und 4-(2- Trifluormethyl- thiazol-4-yl)- benzylchlorid über Verfahren D)		641 (M+1), Rt=3.79

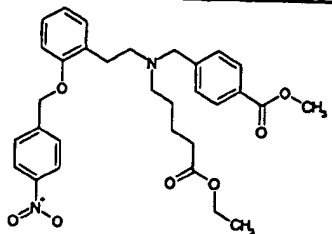
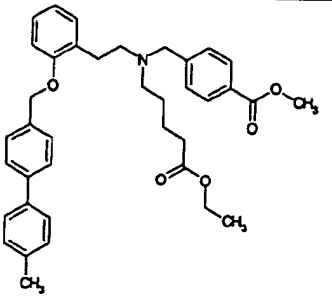
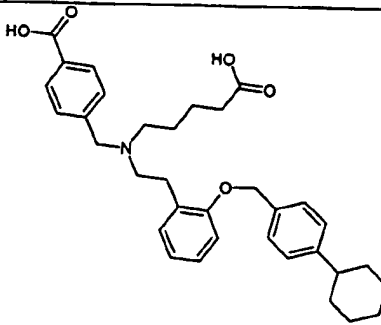
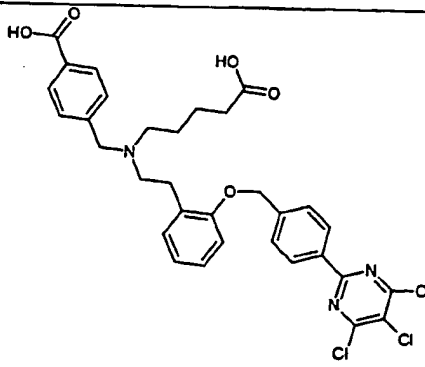


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
61 (aus I und 5-(4-Methoxyphenyl)-3-chloromethyl-1,2,4-oxadiazol über Verfahren D)		588 (M+1), Rt=3.45
62 (aus I und 2-Phenyl-4-chloromethylthiazol über Verfahren D)		573 (M+1), Rt=3.51
63 (aus I und 4-1,2,3-Thiadiazol-4-ylbenzylchlorid über Verfahren D)		574 (M+1), Rt=3.40

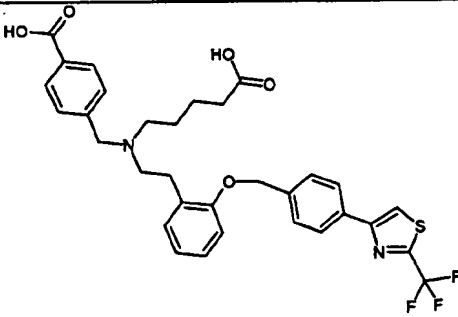
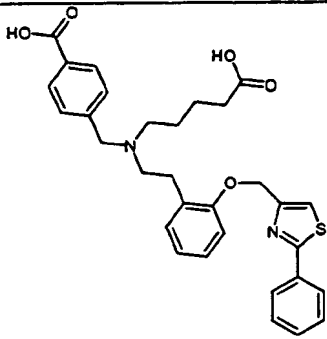
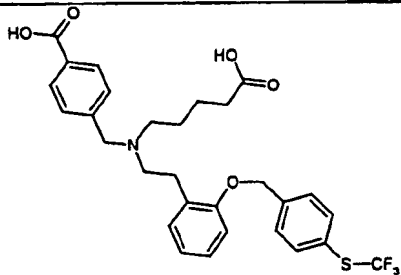
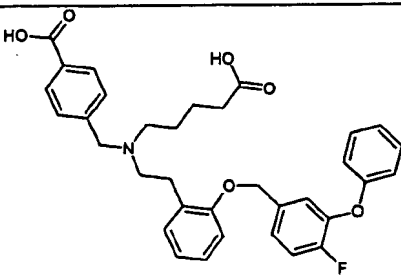


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
64 (aus I und 4- Trifluormethyl- mercaptyl- benzylchlorid über Verfahren D)		590 (M+1), Rt=3.74
65 (aus I und 4- Fluor-3- phenoxyben- zylchlorid über Verfahren D)		600 (M+1), Rt=3.72
66 (aus I und 2- Chlormethyl- 5,6,7,8-tetra- hydronaphtha- lin über Ver- fahren D)		544 (M+1), Rt=3.74
67 (aus II und (4- Chlormethyl)- stilben über Verfahren D)		592 (M+1), Rt=3.70



Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
68 (aus I und 4-Nitrobenzylchlorid über Verfahren D)		1.1 (m), 1.4 (m), 2.15 (t), 2.4 (t), 2.6 (m), 2.8 (m), 3.63 (s), 3.80 (s), 4.0(q), 5.10 (s), 6.85 (t), 7.0-7.2 (m), 7.4-7.8 (m), 7.9 (d)
69 (aus 4 und 4-Methylphenylboronsäure über Verfahren F)		594 (M+1), Rt=3.39
70 (aus 58 über Verfahren E)		544 (M+1), Rt=3.62
71 (aus 59 über Verfahren E)		643 (M+1), Rt=3.30

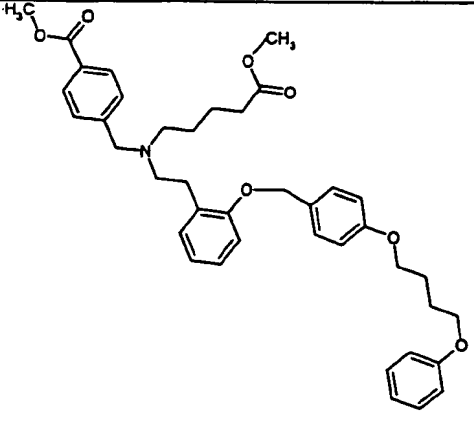
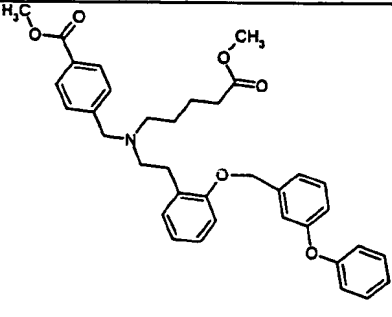
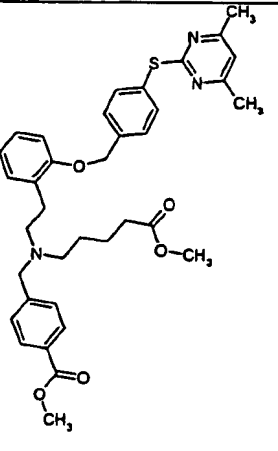


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
72 (aus 60 über Verfahren E)		612 (M+1), Rt=3.47
73 (aus 62 über Verfahren E)		545 (M+1), Rt=3.18
74 (aus 64 über Verfahren E)		562 (M+1), Rt=3.39
75 (aus 65 über Verfahren E)		572 (M+1), Rt=3.40

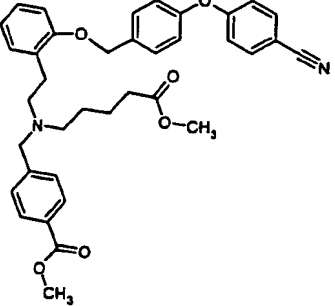
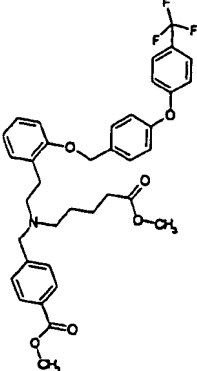
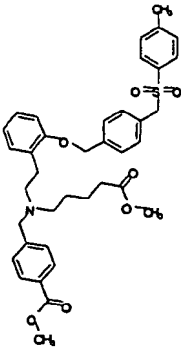


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
76 (aus 66 über Verfahren E)		516 (M+1), Rt=3.38
77 (aus 4 und 4-Methoxyphenylboronsäure über Verfahren F)		610 (M+1), Rt=3.41
78 (aus I und 4-Phenylamino-carbonylbenzylchlorid über Verfahren D)		609 (M+1), Rt=3.39
79 (aus I und 2-(4-Chlorphenyl)4-chlormethylthiazol über Verfahren D)		608 (M+1), Rt=3.43

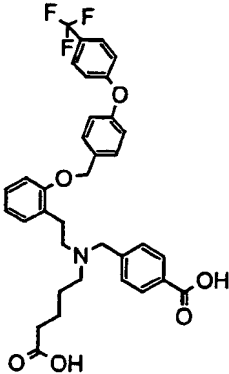
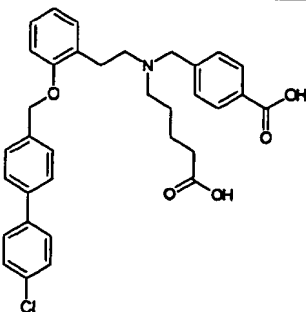
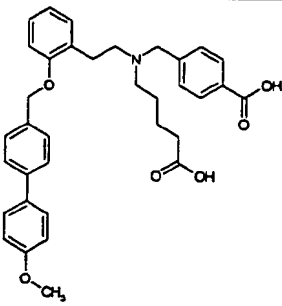


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
80 (aus I und 4- Phenoxybutyl- oxybenzyl- chlorid über Verfahren D)		654 (M+1), Rt=3.45
81 (aus I und 3- Phenoxy- benzylchlorid über Verfahren D)		582 (M+1), Rt=3.34
82 (aus I und 4- (4,6-Dichlor- pyrimidin-2- yl)-mercapto- benzylchlorid über Verfahren D)		628 (M+1), Rt= 3.19

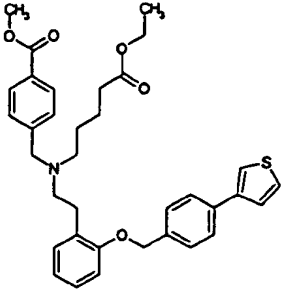
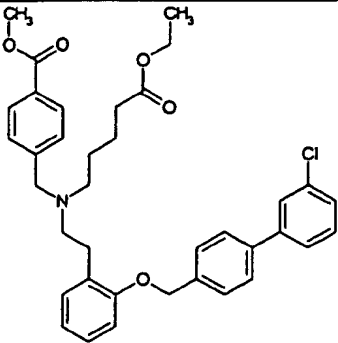
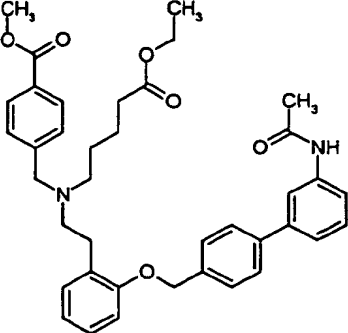
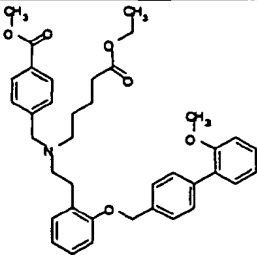


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: $^1\text{H-NMR}$ (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
83 (aus I und 4-(4-Cyanophen- oxy)benzyl- chlorid über Verfahren D)		607 (M+1), Rt=3.22
84 (aus I und 4-(4-Trifluormeth- ylphenoxy- benzylchlorid über Verfahren D)		650 (M+1), Rt= 4.01
85 (aus I und 4-(4-Tolylsulfonyl- methylbenzyl- bromid über Verfahren D)		658 (M+1), Rt= 3.85

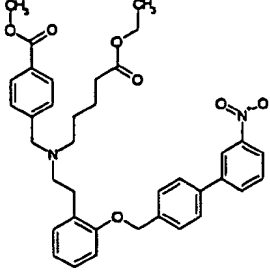
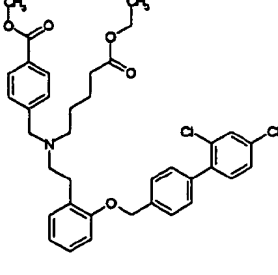
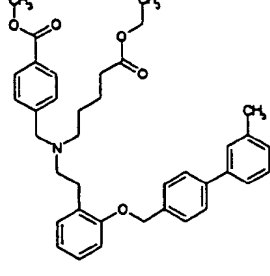
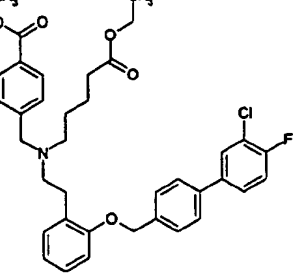


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: $^1\text{H-NMR}$ (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
86 (aus 84 über Verfahren E)		622 (M+1), Rt= 3.62
87 (aus 5 über Verfahren E)		1.2 (m), 1.4 (m), 1.7 (m), 2.1 (t), 3.0-3.3 (m), 4.4 (s), 5.15 (s), 7.0-7.8 (m), 8.0 (d), 12.5 (br. s)
88 (aus 77 über Verfahren E)		1.2 (m), 1.4 (m), 1.7 (m), 2.1 (t), 3.0-3.3 (m), 3.9 (s), 4.4 (s), 5.15 (s), 7.0-7.8 (m), 8.0 (d), 12.5 (br. s)

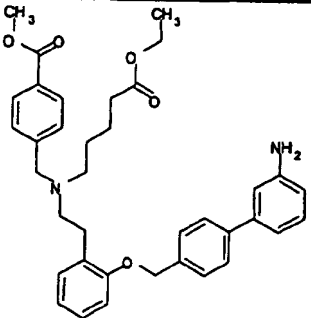
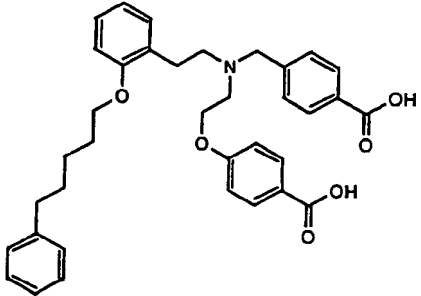
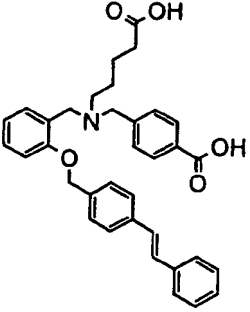


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: $^1\text{H-NMR}$ (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
89 (aus 4 und 3- Thiophen- boronsäure über Verfahren F)		586 (M+1), Rt=4.21
90 (aus 4 und 3- Chlorphenyl- boronsäure über Verfahren F)		615 (M+1), Rt= 4.19
91 (aus 4 und 3- Methylcarbon- ylaminophenyl- boronsäure über Verfahren F)		637 (M+1), Rt= 4.30
92 (aus 4 und 2- Methoxyphen- ylboronsäure über Verfahren F)		610 (M+1), Rt= 4.25

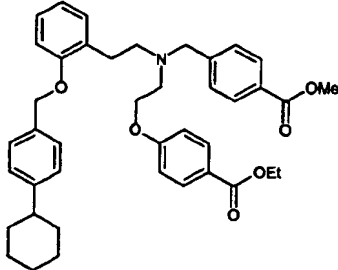
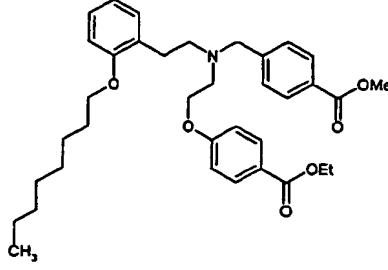
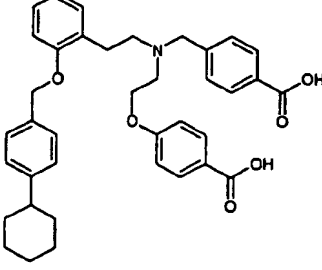


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
93 (aus 4 und 3-Nitrophenylboronsäure über Verfahren F)		625 (M+1), Rt= 4.19
94 (aus 4 und 2,4-Dichlorphenylboronsäure über Verfahren F)		649 (M+1), Rt= 4.25
95 (aus 4 und 3-Methylphenylboronsäure über Verfahren F)		594 (M+1), Rt= 4.33
96 (aus 4 und 3-Chlor-4-fluorphenylboronsäure über Verfahren F)		633 (M+1), Rt= 4.23

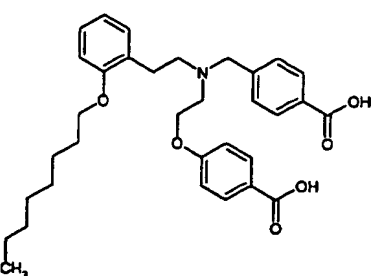
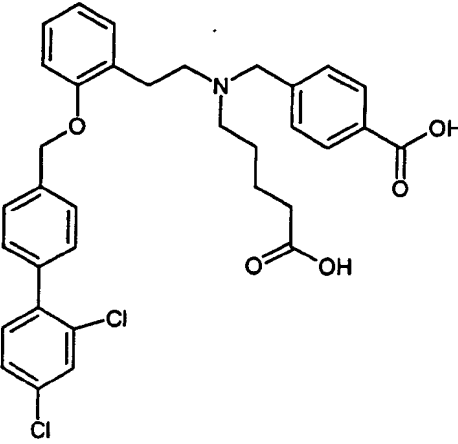
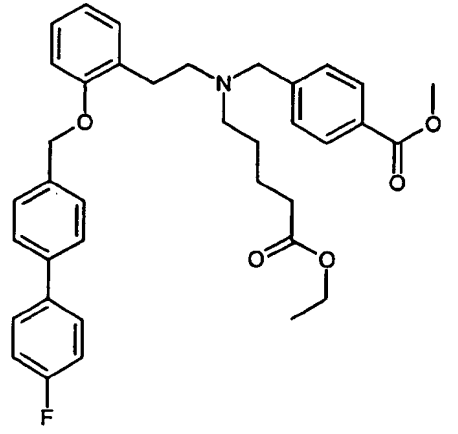


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: $^1\text{H-NMR}$ (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
97 (aus 4 und 3- Aminophenyl- boronsäure über Verfahren F)		595 (M+1), Rt= 3.23
98 (aus V und 4- (2-Bromethyl- oxy)benzoe- säuremethy- l-ester über Ver- fahren A und E)		582 (M+1), Rt=3.45
99 (aus 67 über Verfahren E)		550 (M+1), Rt= 3.38

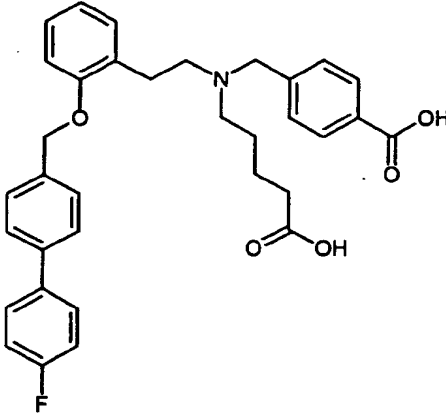
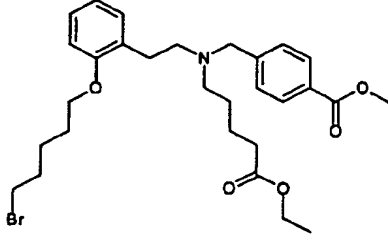
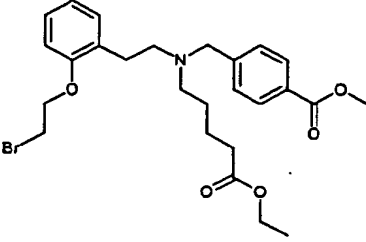
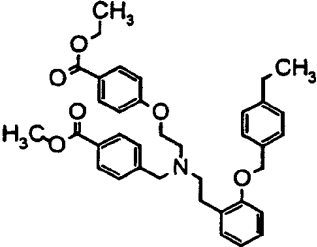


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: $^1\text{H-NMR}$ (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
<p>100</p> <p>(aus IX und 4-Cyclohexylbenzylchlorid über Verfahren D)</p>		<p>1.30 (t, 3H), 1.50-2.00 (m, 10H), 2.50 (m, 1H), 2.90 (m, 6H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m, 5H), 4.40 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H).</p>
<p>101</p> <p>(aus IX und Octylchlorid über Verfahren D)</p>		<p>0.90 (m, 3H), 1.20-1.80 (m, 15H), 2.80 (s, 4H), 3.00 (t, 3H), 3.80-3.90 (m, 7H), 4.05 (t, 2H), 4.40 (q, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H).</p>
<p>102</p> <p>(aus 100 über Verfahren E)</p>		<p>1.40-1.20 (m, 5H), 1.60-1.90 (m, 5H), 2.40 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.90 (m, 3H), 7.10 (m, 3H), 7.30 (m, 4H), 7.50 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.00 (d, 2H).</p>

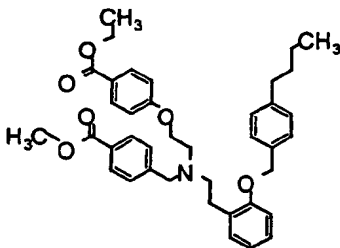
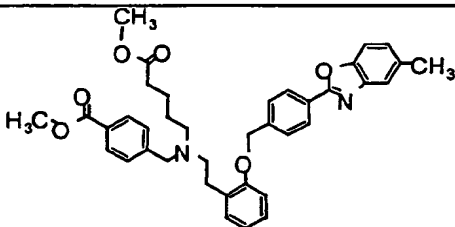
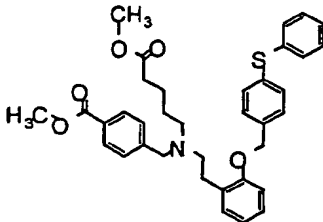
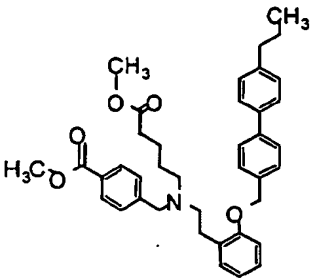


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
103 (aus 101 über Verfahren E)		0.90 (t, 3H), 1.40-1.20 (m, 10H), 1.60 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.30 (m, 4H), 6.90 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.05 (d, 2H).
104 (aus 94 über Verfahren E)		2.37(dd), 2.58(m), 2.72(m), 3.61(s), 5.12(s), 12.3(br.s)
105 (aus 4 und 4- Fluorphenyl- boronsäure über Verfahren F)		1.1 (m), 1.4 (m), 2.15 (t), 2.4 (t), 2.6 (m), 2.8 (m), 3.63 (s), 3.80 (s), 4.0(q), 5.10 (s), 6.85 (t), 7.0-7.2 (m), 7.4-7.8 (m), 7.9 (d)

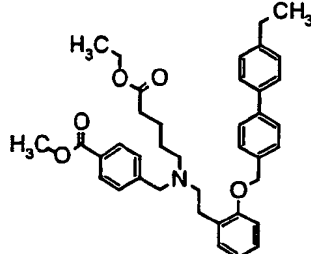
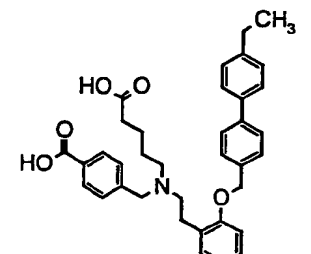
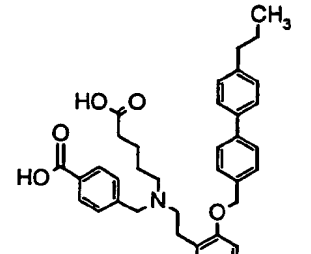
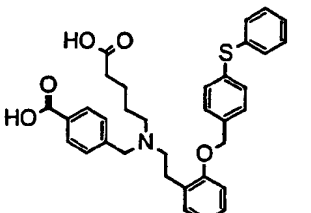


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
106 (aus 105 über Verfahren E)		555 (M+1), Rt=3.32
107 (aus I und 1,5-Dibrompentan über Verfahren D)		561 (M+1), Rt=3.53
108 (aus I und 1,2-Dibromethan über Verfahren D)		519 (M+1), Rt=3.65
109 (Aus IX und 4-Ethylbenzylchlorid über Verfahren D)		1.30 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 2.50 (q, 2H), 2.90 (m, 6H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m, 5H), 4.30 (q, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10- 7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H).

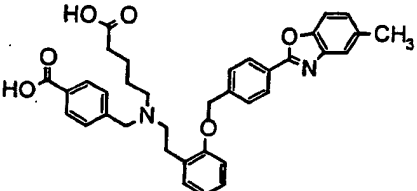
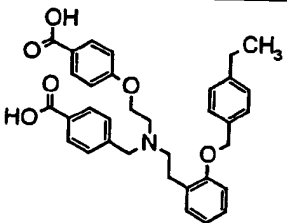
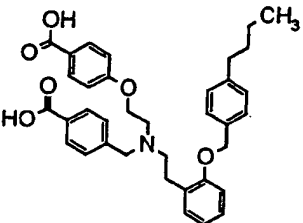
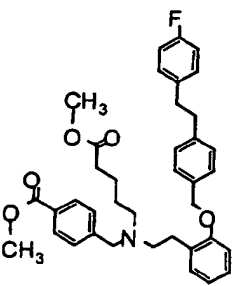


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
110 (Aus IX und 4-Butylbenzylchlorid über Verfahren D)		1.30 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.50 (m, 4H), 2.50 (m, 2H), 2.90 (m, 6H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m, 5H), 4.30 (q, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H).
111 (Aus I und 2-[4-(Chlormethyl)phenyl]-5-methyl-1,3-benzoxazol über Verfahren D)		1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.70 (m, 9H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 11H), 7.90 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)
112 (Aus I und 4-Phenylthiobenzylchlorid über Verfahren D)		1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.70 (m, 6H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 15H), 7.90 (d, 2H)
113 (Aus X und 4-(Chloromethyl)-4'-propyl-1,1'-biphenyl über Verfahren D)		1.00 (t, 3H), 1.70 (m, 6H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (d, 2H)

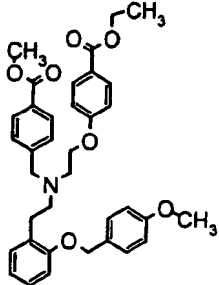
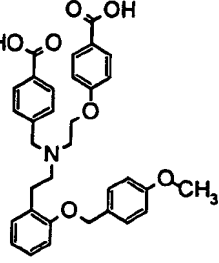
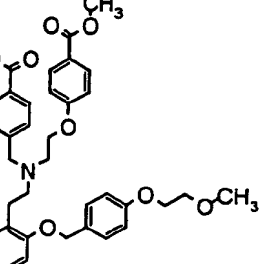
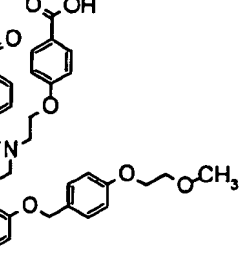


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
114 (Aus I und 4-(Chloromethyl)-4'-propyl-1,1'-biphenyl über Verfahren D)		1.00 (m, 6H), 1.70 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.00 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (d, 2H)
115 (Aus 114 über Verfahren E)		1.00 (t, 3H), 1.70 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50-2.80 (m, 8H), 3.60 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.90 (m, 16H)
116 (Aus 113 über Verfahren E)		1.00 (t, 3H), 1.70 (m, 6H), 2.20 (m, 2H), 2.50-2.80 (m, 8H), 3.40 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.90 (m, 16H), 12.0 (bs, 2H)
117 (Aus 112 über Verfahren E)		1.40 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.50-2.80 (m, 6H), 3.40 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.90 (m, 17H)

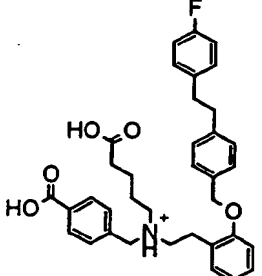
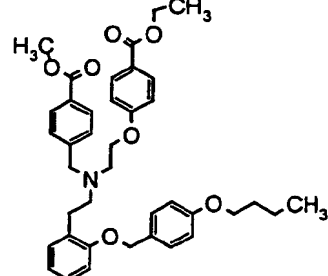
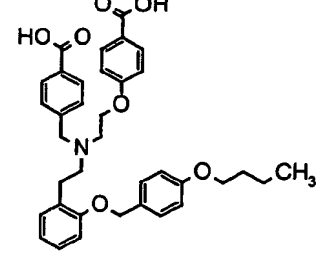
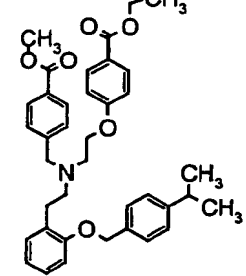


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
118 (Aus 111 über Verfahren E)		1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (s, 3H), 3.20 (m, 6H), 4.20 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 11H), 7.90 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)
119 (Aus 109 über Verfahren E)		1.20 (t, 3H), 2.50 (q, 2H), 3.30 (m, 6H), 4.20 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-8.00 (m, 16H).
120 (Aus 110 über Verfahren E)		1.00 (t, 3H), 1.50 (m, 4H), 2.50 (m, 2H), 3.30 (m, 6H), 4.20 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-8.00 (m, 16H).
121 (Aus I und 1- (Chlormethyl)- 4-[2-(4-fluor- phenyl)ethyl]- benzol über Verfahren D)		1.50 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.90 (m, 6H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (d, 2H)

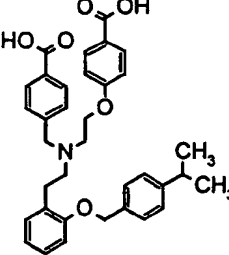
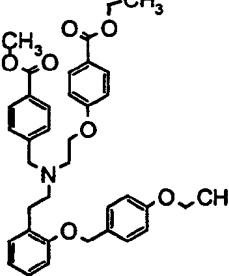
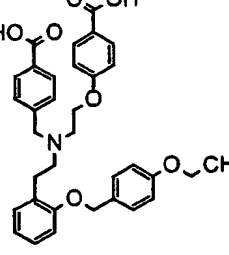
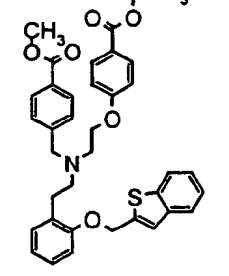


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
122 (Aus IX und 4-Methoxybenzylchlorid über Verfahren D)		1.40 (t, 3H), 2.90 (m, 6H), 3.70 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m, 5H), 4.30 (q, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-7.40 (m, 12H), 8.00 (m, 4H).
123 (Aus 122 über Verfahren E)		3.00 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.30 (m, 4H), 4.90 (s, 2H), 6.70-7.40 (m, 12H), 8.00 (m, 4H).
124 (Aus IX und 4-Methoxyethoxybenzylchlorid über Verfahren D)		1.40 (t, 3H), 2.90 (m, 6H), 3.40 (s, 3H), 3.70-4.10 (m, 11H), 4.30 (q, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-7.40 (m, 12H), 8.00 (m, 4H).
125 (Aus 124 über Verfahren E)		3.00 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.50 (m, 6H), 4.00 (m, 2H), 4.30 (m, 4H), 4.90 (s, 2H), 6.70-7.40 (m, 12H), 8.00 (m, 4H).

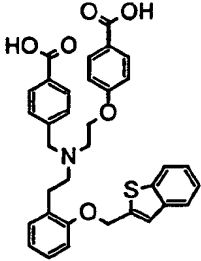
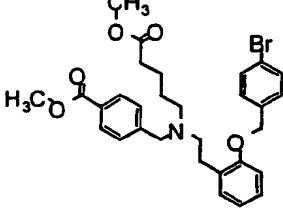
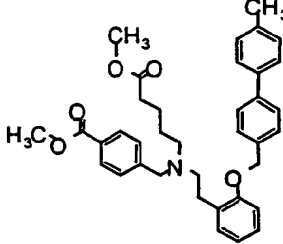
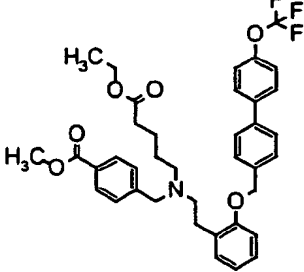


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
126 (Aus 121 über Verfahren E)		1.50 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 3.20 (m, 10H), 4.40 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (d, 2H)
127 (Aus IX und 4-Butoxybenzylchlorid über Verfahren D)		1.50 (m, 10H), 2.90 (m, 6H), 3.95 (m, 9H), 4.30 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-7.40 (m, 12H), 8.00 (m, 4H).
128 (Aus 127 über Verfahren E)		1.20 (m, 5H), 1.70 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.80 (m, 4H), 4.30 (m, 4H), 4.90 (s, 2H), 6.70-7.40 (m, 12H), 8.00 (m, 4H).
129 (Aus IX und 4-Isopropylbenzylchlorid über Verfahren D)		1.20 (d, 6H), 1.40 (t, 3H), 2.70 (m, 7H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m, 5H), 4.30 (q, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H).

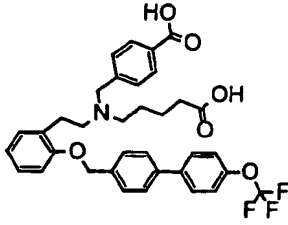
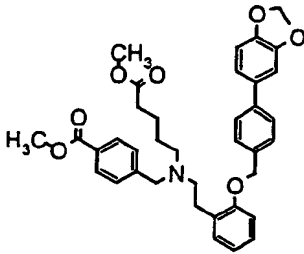
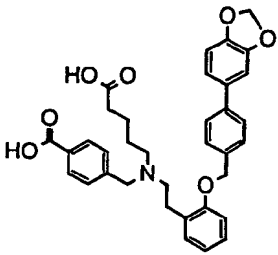
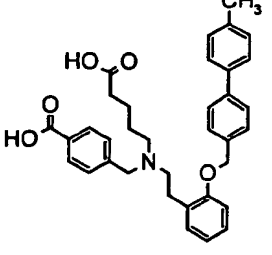


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
130 (Aus 129 über Verfahren E)		1.20 (d, 6H), 2.70 (m, 1H), 3.30 (m, 6H), 4.20 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-8.00 (m, 16H).
131 (Aus IX und 4- Ethoxybenzyl- chlorid über Verfahren D)		1.40 (m, 6H), 2.70 (m, 6H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m, 7H), 4.30 (q, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H).
132 (Aus 131 über Verfahren E)		1.30 (m, 3H), 2.80 (m, 6H), 4.00 (m, 6H), 4.90 (s, 2H), 6.70-8.00 (m, 16H).
133 (Aus X und 2- (Chlormethyl)- 1-benzothio- phen über Verfahren D)		624 (M+1)

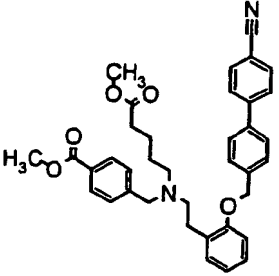
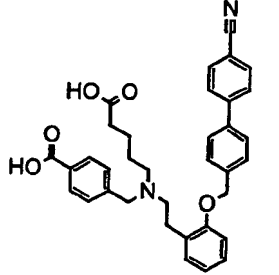
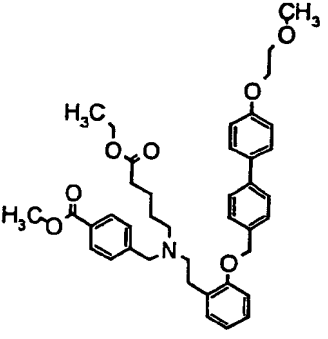
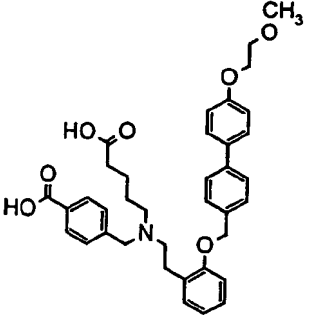


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
134 (Aus 133 über Verfahren E)		582 (M+1)
135 (Aus X und 4-Brombenzylbromid über Verfahren D)		1.70 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80- 7.60 (m, 10H), 7.90 (d, 2H)
136 (Aus 135 und 4-Methylphenylboron- säure über Verfahren F)		580 (M+1)
137 (Aus I und 4-(Chlormethyl)- 4'-trifluoromethoxyphenyl über Verfahren D)		1.70 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80- 7.60 (m, 14H), 7.90 (d, 2H)

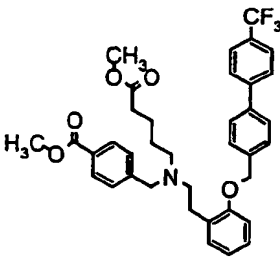
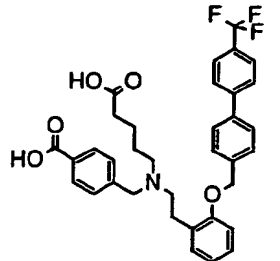
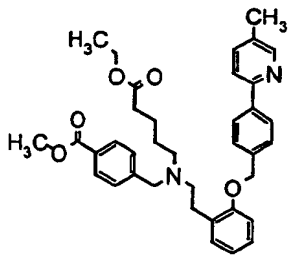
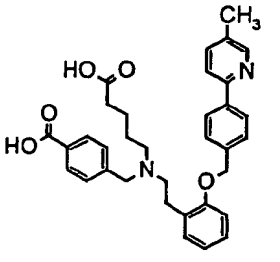


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
138 (Aus 137 über Verfahren E)		1.70 (m, 4H), 2.20-3.00 (m, 8H), 3.60 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.90 (m, 16H), 12.0 (bs, 2H)
139 (Aus 135 und 1,3-Benzodioxol-5-yl-boronsäure über Verfahren F)		610 (M+1), Rt=3.51 ³⁾
140 (Aus 139 über Verfahren E)		582 (M+1)
141 (Aus 136 über Verfahren E)		552 (M+1)



Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
142 (Aus 135 und 4-Cyanobenzylboronsäure über Verfahren F)		591 (M+1), R _t =3.42 ³⁾
143 (Aus 142 über Verfahren E)		563 (M+1)
144 (Aus I und 4-(Chloromethyl)-4'-methoxyethoxythoxyphenyl über Verfahren D)		1.70 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 4.20 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-8.00 (m, 16H)
145 (Aus 144 über Verfahren E)		1.70 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 3.00-3.50 (m, 11H), 3.70 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.90 (m, 16H)

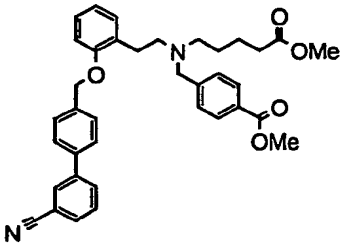
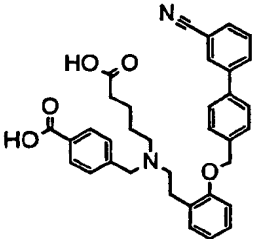
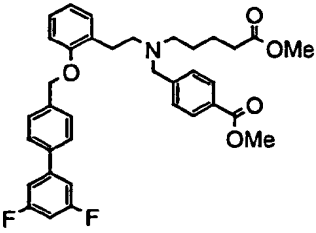
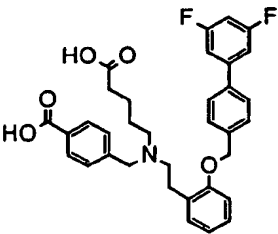


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
146 (Aus 135 und 4-Trifluormethylphenylboronsäure über Verfahren F)		1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (d, 2H)
147 (Aus 146 über Verfahren E)		1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 3.10 (m, 4H), 3.30 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.80 (m, 14H), 8.00 (d, 2H)
148 (Aus I und 2-[4-(Chlormethyl)phenyl]-5-methylpyridin über Verfahren D)		1.20 (t, 3H), 1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 10H), 7.90 (m, 4H), 8.50 (m, 1H)
149 (Aus 148 über Verfahren E)		553 (M+1), Rt=2.29

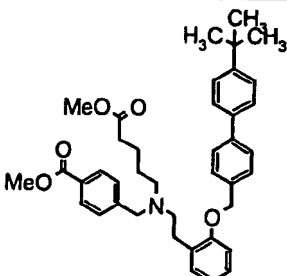
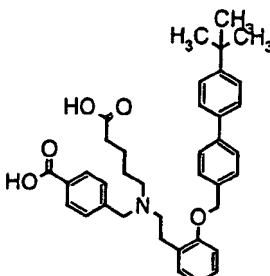
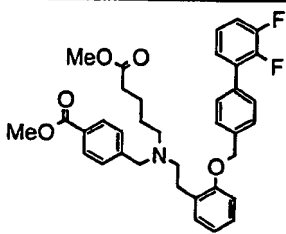
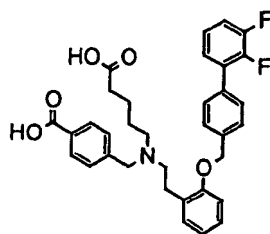


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
150 (Aus 135 und 2,4-Difluorphenylboronsäure über Verfahren F)		1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 13H), 7.90 (m, 2H)
151 (Aus 150 über Verfahren E)		574 (M+1), Rt=3.24
152 (Aus 135 und 4-Ethoxyphenylboronsäure über Verfahren F)		1.60 (m, 7H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (m, 2H)
153 (Aus 152 über Verfahren E)		1.50 (m, 7H), 2.20 (t, 2H), 3.40 (m), 4.10 (q, 2H), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-7.80 (m, 14H), 8.00 (d, 2H)

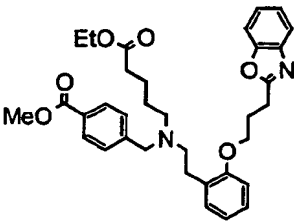
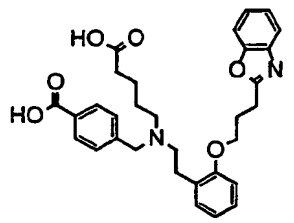
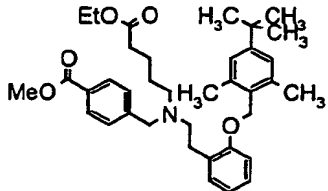
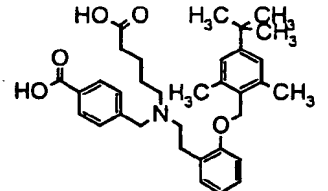


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
154 (Aus 135 und 3-Cyano-phenylboron-säure über Verfahren F)		1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.70-8.20 (m, 16H)
155 (Aus 154 über Verfahren E)		1.50 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 3.40 (m), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-8.20 (m, 16H)
156 (Aus 135 und 3,5-Difluor-phenylboron-säure über Verfahren F)		1.50 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 13H), 7.90 (m, 2H)
157 (Aus 156 über Verfahren E)		1.50 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 3.40 (m), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-8.20 (m, 15H)

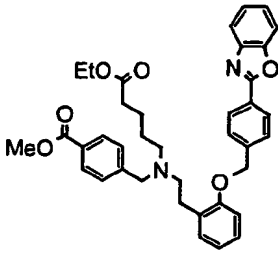
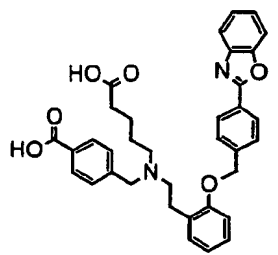
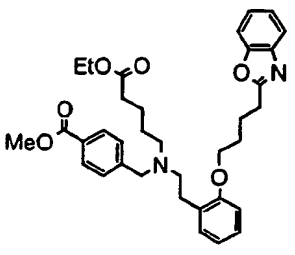
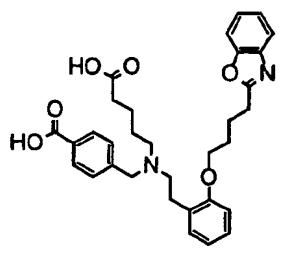


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
158 (Aus 135 und 4-Tertbutylphenylboronsäure über Verfahren F)		1.40 (s, 9H), 1.50 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (m, 2H)
159 (Aus 158 über Verfahren E)		1.30 (s, 9H), 1.50 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 3.40 (m), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-8.20 (m, 16H)
160 (Aus 135 und 2,3-Difluorphenylboronsäure über Verfahren F)		602 (M+1), Rt=3.56 ³⁾
161 (Aus 160 über Verfahren E)		1.50 (m, 4H), 2.00-3.50 (m), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-8.20 (m, 15H)



Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
162 (Aus X und 2-(3-Chlorpropyl)-1,3-benzoxazol über Verfahren D)		1.40 (t, 3H), 1.50 (m, 6H), 2.20-2.80 (m, 10H), 3.60 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (m, 4H), 6.80-8.00 (m, 12H)
163 (Aus 162 über Verfahren E)		531 (M+1), Rt=2.95 ³⁾
164 (Aus X und 4-Tertbutyl-2,6-dimethylbenzylchlorid über Verfahren D)		1.40 (m, 16H), 2.10 (m, 2H), 2.30 (m, 8H), 2.60 (m, 4H), 2.80 (m), 3.50 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.90-7.40 (m, 8H), 7.90 (d, 2H)
165 (Aus 164 über Verfahren E)		1.30 (s, 9H), 1.50 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.80 (m), 3.90 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.90-7.40 (m, 8H), 7.90 (d, 2H)

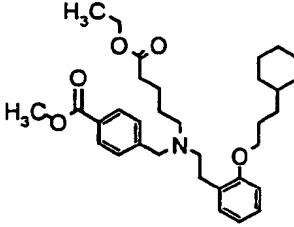
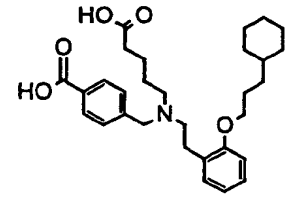
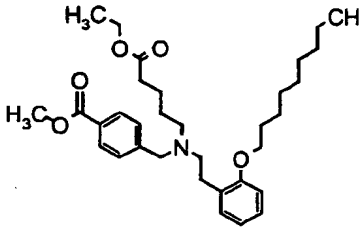


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
166 (Aus X und 2-[4-(Chlor-methyl)phen-yl]-1,3-benz-oxazol über Verfahren D)		1.20 (t, 3H), 1.50 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.80 (m, 12H), 7.90 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)
167 (Aus 166 über Verfahren E)		579 (M+1), Rt=3.42
168 (Aus X und 2-(3-Chlorbutyl)-1,3-benzoxazol über Verfahren D)		587 (M+1), Rt=3.44 ³⁾
169 (Aus 168 über Verfahren E)		545 (M+1), Rt=3.19

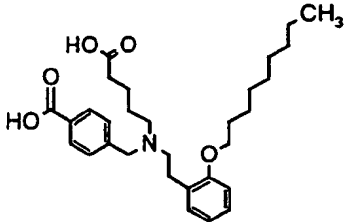
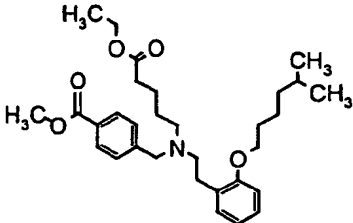
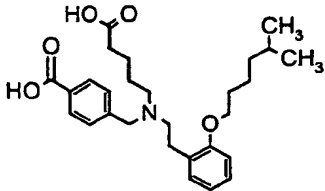


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
170 (Aus X und (Bromomethyl)cyclohexan über Verfahren D)		1.00-1.70 (m, 18H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.90 (d, 2H)
171 (Aus 170 über Verfahren E)		1.00 (m, 2H), 1.30 (m, 4H), 1.70 (m, 9H), 2.20 (t, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.70 (d, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)
172 (Aus X und (Bromoethyl)-cyclohexan über Verfahren D)		1.00-1.70 (m, 20H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (m, 5H), 4.10 (q, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.90 (d, 2H)
173 (Aus 172 über Verfahren E)		1.00 (m, 2H), 1.20 (m, 2H), 1.40 (m, 1H), 1.70 (m, 10H), 1.90 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 4.00 (t, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.80 (m, 2H),



Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
		7.20 (m, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)
174 (Aus X und (Bromoprop-yl)cyclohexan über Verfahren D)		0.80-1.70 (m, 22H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (m, 5H), 4.10 (q, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.90 (d, 2H)
175 (Aus 174 über Verfahren E)		1.00 (m, 2H), 1.30 (m, 7H), 1.70 (m, 8H), 1.90 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 3.90 (t, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)
176 (Aus X und Nonylbromid über Verfahren D)		0.80 (t, 3H), 1.20-1.70 (m, 21H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (m, 5H), 4.10 (q, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.90 (d, 2H)

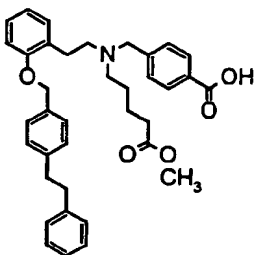


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
177 (Aus 176 über Verfahren E)		0.90 (t, 3H), 1.30 (m, 12H), 1.70 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 3.90 (t, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)
178 (Aus X und 5-Methylhexylbromid über Verfahren D)		0.90 (d, 6H), 1.10-1.70 (m, 14H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (m, 5H), 4.10 (q, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.90 (d, 2H)
179 (Aus 178 über Verfahren E)		0.90 (d, 6H), 1.20 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.70 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 3.90 (t, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)



Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
180 (Aus XI und 1-(Chlormethyl)-4-(2-phenylethyl)benzol über Verfahren D)		1.50 (m, 8H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.60-3.00 (m, 8H), 3.60 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 4.40 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.60 (m, 2H)
181 (Aus XII und 4-(Chlormethyl)-4'-methoxy-1,1'-biphenyl über Verfahren D)		1.00 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.00 (m, 5H), 7.40 (m, 4H), 7.50 (m, 4H), 7.90 (d, 2H)
182 (Aus 181 über Verfahren E)		1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 3.00 (m, 6H), 3.80 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.00 (m, 5H), 7.50 (m, 8H), 8.00 (d, 2H)
183 (Aus XIII und 5-Bromvaleriansäuremethylester)		1.50 (m, 13H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.60-3.00 (m, 8H), 3.60 (m, 5H), 4.40 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 15H),



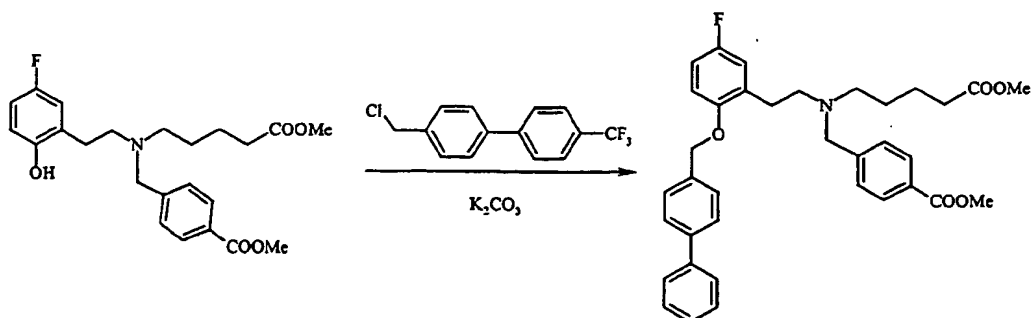
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
analog I.2)		7.80 (m, 2H)
184 (Aus 183 mit Trifluoressigsäure)		580 (M+1), Rt=3.87

1) NMR-Bedingungen: d6-DMSO, 300 MHz

2) LC/MS-Bedingungen: Säule: Symmetry C18 2,1*150 mm; Eluent: Acetonitril/0,6 g HCl 30%ig/H₂O; Gradient: 10 % Acetonitril bis 90 % Acetonitril; Fluss: 0,6 ml/min; Detektor: UV 210 nm

3) LC/MS-Bedingungen: Säule: Symmetry C18 2,1*150 mm; Eluent: Acetonitril/H₂O (0,1% Ameisensäure); Gradient: 10 % Acetonitril bis 90 % Acetonitril; Fluss: 0,5 ml/min; Detektor: UV 210 nm

Beispiel 185: 4-[[[2-(5-Fluor-2-[(4'-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)methoxy]phenyl]ethyl)(5-methoxy-5-oxopentyl)amino]methyl}benzoesäuremethylester





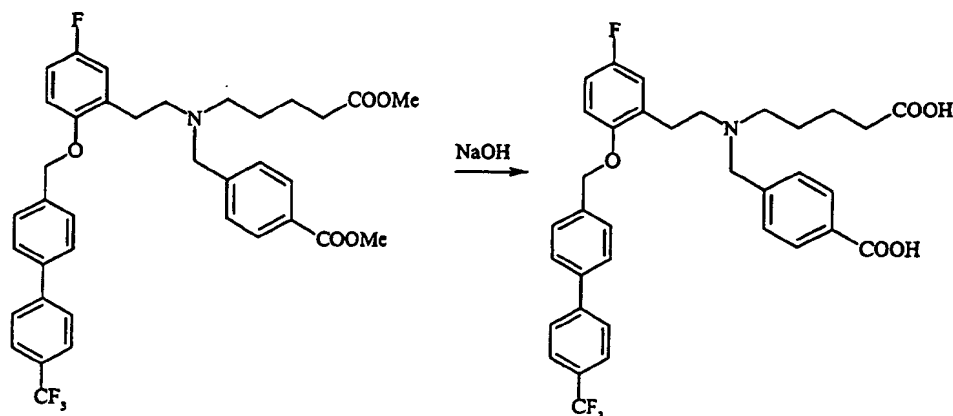
447 mg (0,93 mmol) 4-(((5-Methoxy-5-oxopentyl)[2-(5-fluor-2-hydroxyphenyl)-ethyl]amino)methyl)benzoesäuremethylester aus Bsp. XII und 277 mg (1,02 mmol) 4-(Chlormethyl)-4'-(trifluormethyl)-1,1'-biphenyl werden in 10 ml Acetonitril gelöst. 455 mg (1,40 mmol) Cäsiumcarbonat und eine Spatelspitze Kaliumiodid werden zugegeben und die Mischung wird 48 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Suspension wird filtriert, eingeeengt, und der Rückstand wird über Silicagel Cyclohexan:Essigester (5:1) chromatographiert.

Ausbeute: 447 mg (73,6% d. Th.)

¹H-NMR (d6-DMSO, 300 MHz): 1.00 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.00 (m, 3H), 7.30 (d, 4H), 7.40 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.70 (m, 4H), 7.90 (d, 2H).



Beispiel 186: 4-[[[4-Carboxybutyl)(2-{5-fluoro-2-[(4'-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)-methoxy]phenyl}ethyl)amino]methyl]benzoesäure



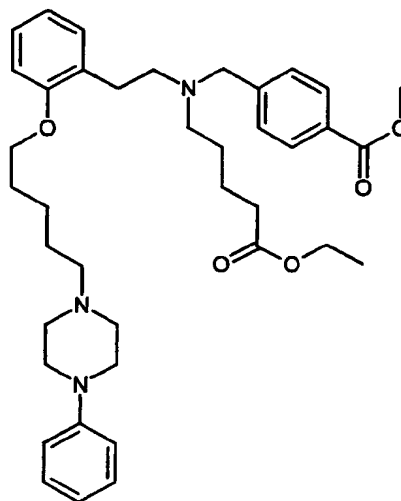
0,45 g (0,69 mmol) 4-[[[2-{5-Fluor-2-[(4'-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)methoxy]-phenyl}ethyl)(5-methoxy-5-oxopentyl)amino]methyl]benzoesäuremethylester aus Bsp. 185 werden in 8 ml Methanol gelöst. 0,5 ml Natronlauge (45%) und 1,5 ml Dichlormethan werden zugegeben, und die Lösung wird 8 Stunden bei RT gerührt. Die Reaktion wird mit Ethylether extrahiert, die wässrige Phase wird mit Schwefelsäure sauer gestellt, mit Essigester extrahiert, über Extrelut filtriert und eingengt.

Ausbeute: 245 mg (57,3% d.Th.)

¹H-NMR: (300 MHz, MeOD): 1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 3.00 (m, 4H), 3.20 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.00 (m, 3H), 7.50 (m, 4H), 7.70 (m, 6H), 7.90 (d, 2H).



Beispiel 187: Methyl 4-[[[5-ethoxy-5-oxopentyl](2-[[5-(4-phenylpiperazino)-pentyl]-oxy]phenethyl)amino] methyl]benzoat



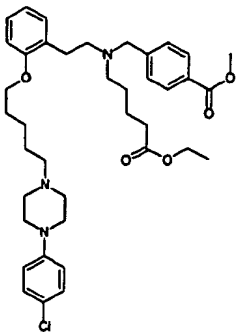
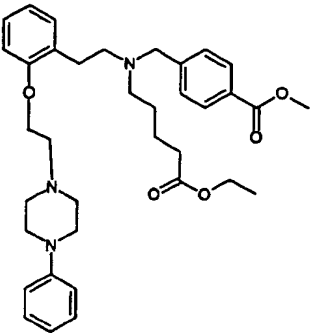
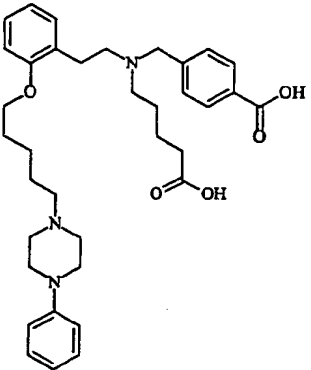
200.0 mg (0.355 mmol) Methyl-4-[[[2-[(5-bromopentyl)oxy]phenethyl](5-ethoxy-5-oxopentyl)amino] methyl]benzoat aus Bsp. 107, 69.21 mg N-Phenylpiperazin und 71.95 mg (0.711 mmol) Triethylamin werden in 2 ml Tetrahydrofuran 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wird mit Wasser gewaschen, eingengt und über Kieselgel mit Essigester/Methanol 10/1 als Laufmittel chromatographiert.

Ausbeute: 66.0 mg (28.83 % der Theorie)

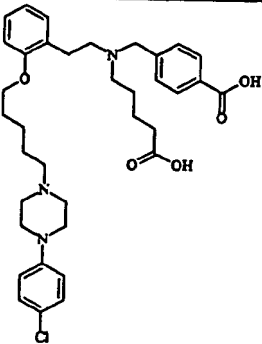
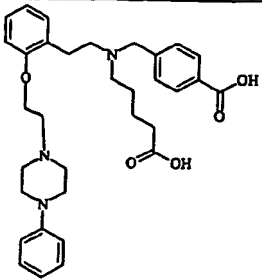
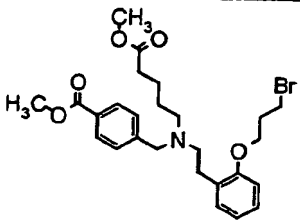
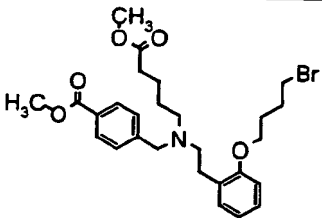
^1H -NMR (300 MHz, d^6 -DMSO): δ = 1.12 (t, 3H), 1.44 (m, 8H), 1.65 (m, 2H), 2.35 (m, 4H), 2.45 (m, 4H), 2.55 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 3.10 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.88(t, 2H), 4.05 (m, 2H), 6.70-6.90 (m, 5H), 7.0-7.2 (m, 4H), 7.4 (d, 2H), 7.8 (d, 2H).

Auf analoge Weise können erhalten werden:

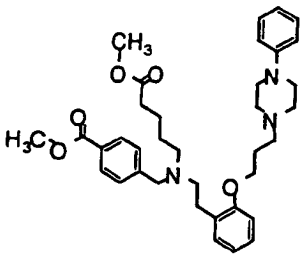
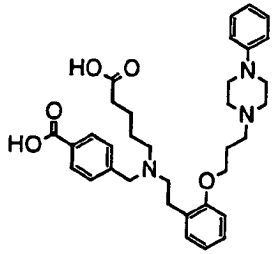
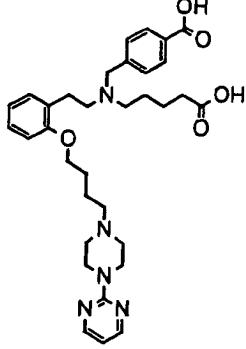


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
188 (aus 107 und N-(4-Chlor-phen- yl)piperazin)		679 (M+1), Rt=3.60
189 (aus 108 und N-Phenyl- piperazin)		602 (M+1), Rt=3.60
190 (aus 187 über Verfahren E)		601 (M+1), Rt=2.43

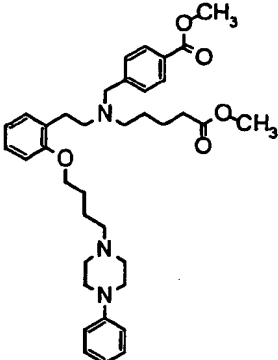
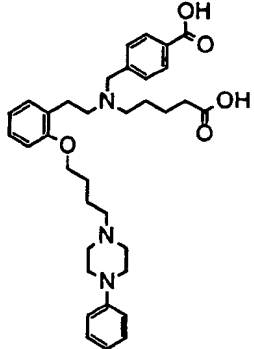
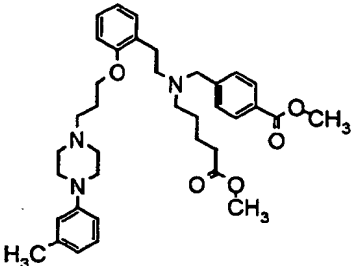


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
191 (aus 188 über Verfahren E)		635 (M+1), Rt=2.58
192 (aus 189 über Verfahren E)		559 (M+1), Rt=2.11
193 (Aus I und 1,3-Dibrom- propan über Verfahren D)		1.50 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 2.70 (m, 6H), 3.50 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 4.00 (t, 2H), 6.80-7.40 (m, 6H), 7.90 (d, 2H)
194 (Aus I und 1,3-Dibrom- butan über Verfahren D)		1.50 (m, 4H), 1.90 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (m, 5H), 6.80-7.40 (m, 6H), 7.90 (d, 2H)

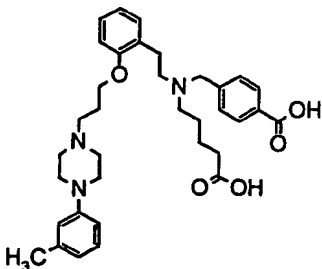
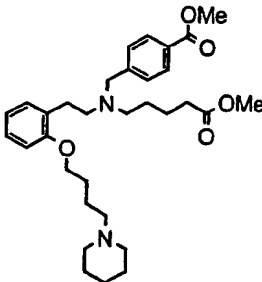
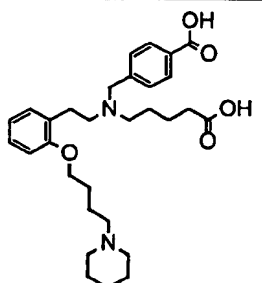
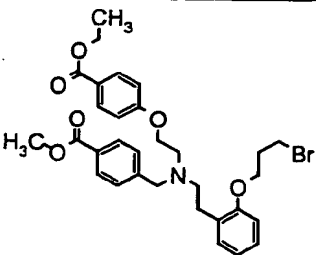


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
195 (Aus 193 und N-Phenyl-piperazin)		1.50 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 2.70 (m, 8H), 3.10 (m, 8H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 4.00 (t, 2H), 6.80-7.40 (m, 11H), 7.90 (d, 2H)
196 (Aus 195 über Verfahren E)		574 (M+1)
197 (Aus 194 und N-2-Pyrimidinpiperazin und über Verfahren E)		1.50-2.80 (m, 20H), 3.60 (s, 2H), 3.80 (m, 6H), 4.00 (t, 2H), 6.50-7.40 (m, 7H), 7.90 (d, 2H), 8.20 (d, 2H)

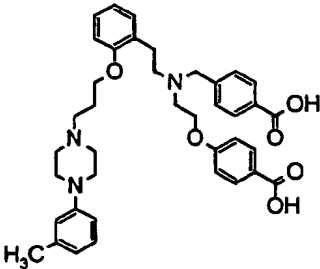
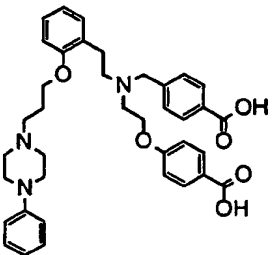
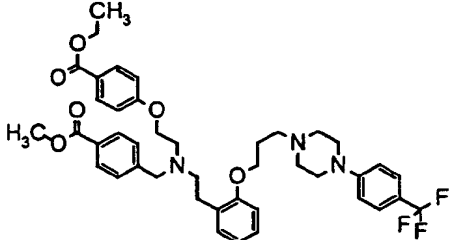
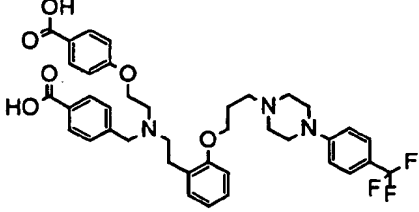


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
198 (Aus 194 und N-Phenyl- piperazin)		1.50 (m, 8H), 2.20 (t, 2H), 2.70 (m, 12H), 3.10 (m), 3.60 (m, 5H), 4.00 (m, 5H), 6.80-7.40 (m, 11H), 7.90 (d, 2H)
199 (Aus 198 über Verfahren E)		1.50 (m, 8H), 2.20 (t, 2H), 2.80-2.50 (m, 12H), 3.20 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 4.00 (t, 2H), 6.80-7.40 (m, 11H), 7.90 (d, 2H)
200 (Aus 193 und N-2-Methyl- phenylpiper- azin)		1.50-3.20 (m), 3.60 (m, 5H), 4.00 (m, 5H), 6.80- 7.40 (m, 10H), 7.90 (d, 2H)

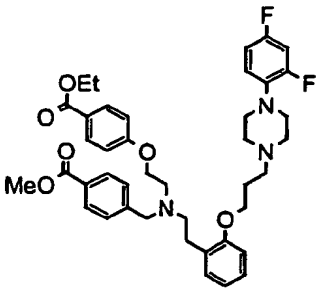
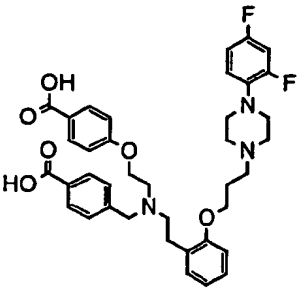


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
201 (Aus 200 über Verfahren E)		1.50 (m, 6H), 2.20 (m, 5H), 2.80-2.50 (m), 3.20 (m), 3.60 (s, 2H), 4.00 (t, 2H), 6.80-7.40 (m, 10H), 7.90 (d, 2H)
202 (Aus 194 und Piperidin)		1.50 (m, 14H), 2.80-2.10 (m, 14H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (m, 5H), 6.80-7.40 (m, 6H), 7.90 (d, 2H)
203 (Aus 202 über Verfahren E)		1.50 (m, 14H), 2.80-2.10 (m, 14H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (t, 2H), 6.80-7.40 (m, 6H), 7.90 (d, 2H)
204 (Aus IX und 1,3-Dibrom- propan über Verfahren D)		1.30 (t, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.00 (t, 2H), 3.50 (t, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.00 (m, 4H), 4.30 (q, 2H), 6.80-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H).



Beispiel	Struktur	physikalische Daten: $^1\text{H-NMR}$ (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
205 (Aus 204 und N-2-Methyl- phenylpiperazin und über Verfahren E)		652 (M+1), Rt=2.53 ³⁾
206 (Aus 204 und N-Phenyl- piperazin und über Verfahren E)		638 (M+1), Rt=2.39 ³⁾
207 (Aus 204 und N-4-Trifluor- methylphenyl piperazin)		1.30 (t, 3H), 1.90 (m, 2H), 2.50 (m, 6H), 2.90 (m, 6H), 3.20 (m, 4H), 4.00 (m, 9H), 4.30 (q, 2H), 6.80-7.40 (m, 12H), 8.00 (m, 4H).
208 (Aus 207 über Verfahren E)		706 (M+1), Rt=2.64 ³⁾

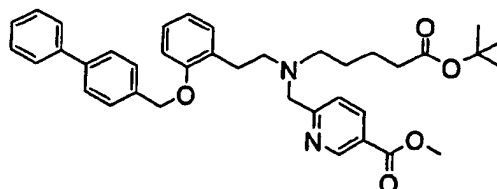


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
209 (Aus 204 und N-2,4-Di- fluorphenyl- piperazin)		1.30 (t, 3H), 1.90 (m, 2H), 2.50 (m, 6H), 2.80 (s, 4H), 3.00 (m, 6H), 4.00 (m, 9H), 4.30 (q, 2H), 6.80- 7.40 (m, 11H), 8.00 (m, 4H).
210 (Aus 209 über Verfahren E)		674 (M+1); Rt=2,60 ²⁾

- 1) NMR-Bedingungen: d6-DMSO, 300 MHz
- 2) LC/MS-Bedingungen: Säule: Symmetry C18 2,1*150 mm; Eluent: Acetonitril/0,6 g HCl 30%ig/H2O; Gradient: 10 % Acetonitril bis 90 % Acetonitril; Fluss: 0,6 ml/min; Detektor: UV 210 nm
- 3) LC/MS-Bedingungen: Säule: Symmetry C18 2,1*50 mm; Eluent: Acetonitril/H2O (0,1% Ameisensäure); Gradient: 10 % Acetonitril bis 90 % Acetonitril; Fluss: 0,5 ml/min; Detektor: UV 210 nm

211: Methyl-6-[[[2-[2-(1,1'-biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]ethyl](5-tert-butoxy-5-oxopentyl)-amino]methyl]nicotinat





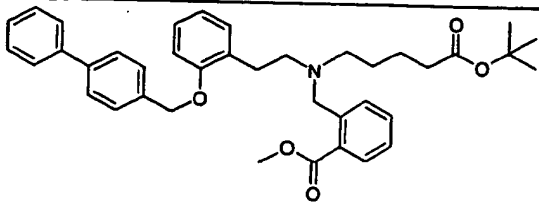
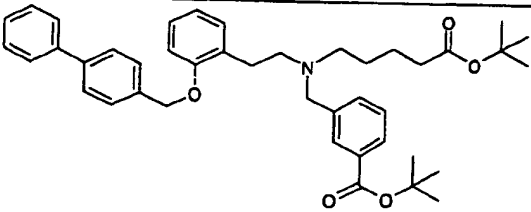
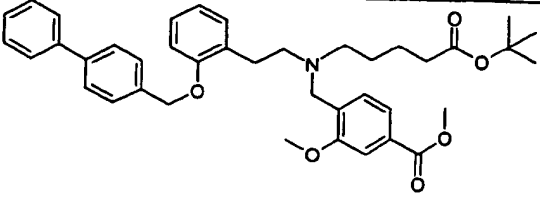
Zu einer Lösung von 132.0 mg (0.29 mmol) XXa in 3 ml DMF wurden 198.5 mg (1.44 mmol) Kaliumcarbonat, 121.1 mg (0.32 mmol) Methyl-6-(bromomethyl)nicotinat sowie eine katalytische Menge KI zugegeben. Man rührte 16 h bei Raumtemperatur und kontrollierte die Reaktion per Dünnschichtchromatographie. Die Lösung wurde mit Wasser versetzt und man extrahierte mit Ethylacetat/Cyclohexan 1:1. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Produkt wurde chromatografisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 10:1).

Ausbeute: 55.8%

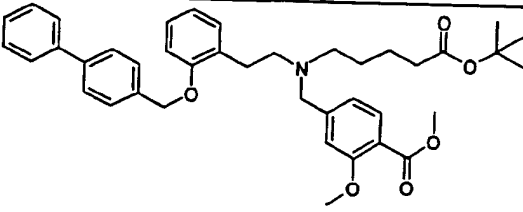
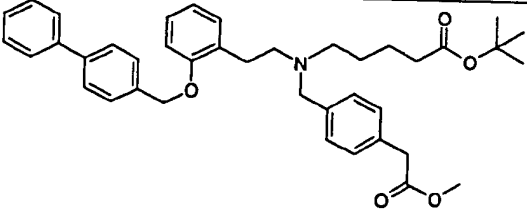
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.16 – 1.58 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 2.11 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.70 – 2.81 (m, 2H), 2.82 – 2.92 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 5.04 (s, 2H), 6.82 – 7.62 (m, 14H), 8.04 – 8.17 (m, 1H), 9.02 – 9.08 (m, 1H).

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

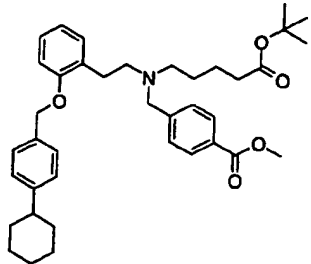


Beispiel	Struktur	Aus- beute (%)	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min])
212 (aus XXa und 2- Methoxy- carbonyl- benzyl- chlorid)		66.4	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1.39 (s, 9H), 1.45 – 1.52 (m, 4H), 2.07 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.65 – 2.75 (m, 2H), 2.77 – 2.87 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.78 – 7.80 (m, 17H).
213 (aus XXa und 3-t- Butoxy- carbonyl- benzyl- chlorid)		85.5	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1.35 – 1.64 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.57 (s, 9H), 2.10 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.66 – 2.76 (m, 2H), 2.79 – 2.91 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.80 – 7.92 (m, 17H).
214 (aus XXa und 2- Methoxy- 4- methoxy-)		42.8	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1.31 – 1.57 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 2.11 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.51 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.68–2.78 (m, 2H), 2.81

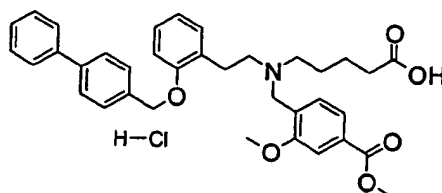


Beispiel	Struktur	Ausbeute (%)	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min])
carbonylbenzylchlorid)			-2.92 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 6.81–7.64 (m, 16H).
215 (aus XXa und 3-Methoxy-4-methoxycarbonylbenzylchlorid)		55.6	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1.34 – 1.61 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 2.03–2.16 (m, 2H), 2.35 – 2.55 (m, 2H), 2.64 – 2.76 (m, 2H), 2.77 – 2.93 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.04 (s, 2H), 6.73–7.73 (m, 16H).
216 (aus XXa und 4-Methoxycarbonylmethylbenzylchlorid)		57.7	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1.34 – 1.59 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 2.11 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.46 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.62–2.74 (m, 2H), 2.78 – 2.90 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 6.80 – 7.64 (m, 17H).



Beispiel	Struktur	Ausbeute (%)	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min])
217 (aus XXb und 4-Methoxycarbonylbenzylchlorid)		50.1	LC/MS: 4.52 min, m/z = 614 (M+1).

218: 5-{{2-[2-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]ethyl}[2-methoxy-4-(methoxycarbonyl)-benzyl]-amino}pentansäure Hydrochlorid



Zu einer Lösung von 96.7 mg (0.15 mmol) der Verbindung aus Bsp. 214 in 3 ml Dioxan wurden 5 ml 1 M HCl in Dioxan zugegeben. Man rührte bei Raumtemperatur und kontrollierte die Reaktion per Dünnschichtchromatographie. Nachdem die Reaktion beendet war, entfernte man das Lösungsmittel und reinigte das Produkt chromatografisch (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 10:1).

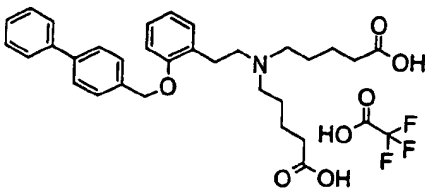
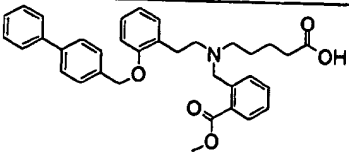
Ausbeute: 51.8 mg (55.2 %)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.37 – 1.49 (m, 2H), 1.59 – 1.80 (m, 2H), 2.03 – 2.26 (m, 2H), 2.95 – 3.37 (m, 6H), 3.83 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.82 – 7.77 (m, 16H), 9.45 (bs, 1H), 12.08 (bs, 1H).

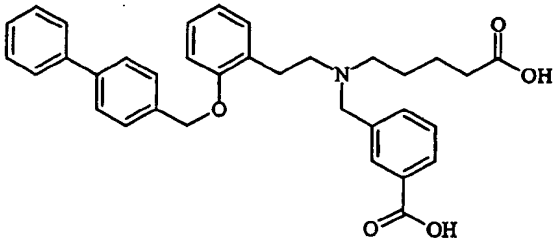
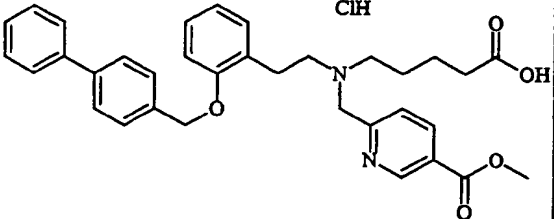
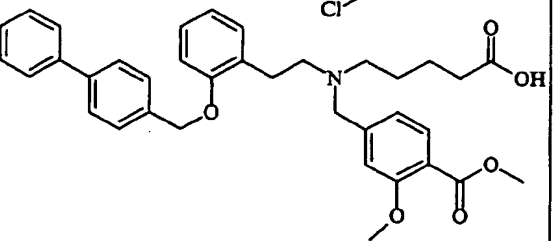


Auf analoge Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt, wobei eine weitergehende Verseifung des Monoesters auf folgende Weise erreicht wurde:

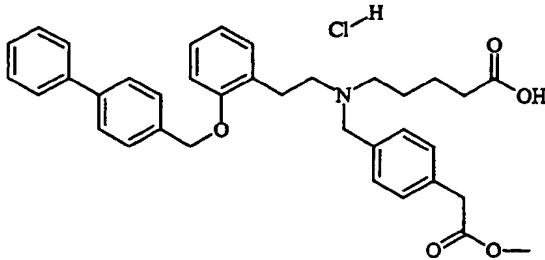
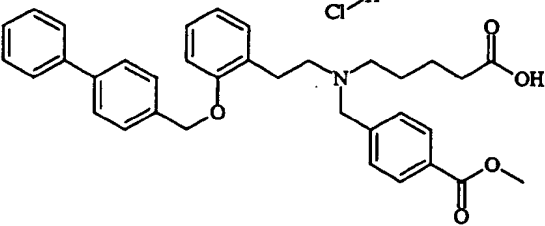
Eine Mischung aus 0.078 mmol Monoester, 1 ml Wasser, 200 μ l 45%ige NaOH und 2 ml Dioxan wurden 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Man säuerte mit 1 N HCl an und entfernt das Lösungsmittel. Der Rückstand wird in Ethanol aufgenommen und man filtriert das gebildete Natriumchlorid ab. Das Produkt wurde chromatographisch (präparative Dünnschichtchromatografie, EtOH) gereinigt.

Beispiel	Struktur	Ausbeute (%)	physikalische Daten: ^1H -NMR (δ in ppm, Auswahl) oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min])
219 (aus XXa und 5-Brompentansäureethylester analog 211 und 218)		69.4	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.38 – 1.77 (m, 8H), 2.21 – 2.35 (m, 4H), 3.02 – 3.26 (m, 6H), 3.27 – 3.60 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 6.64 – 7.69 (m, 13H), 9,14 (bs, 1H), 12.10 (bs, 2H).
220 (aus 212)		77.3	LC/MS: 3.61 min [m/z = 552 (M+H)]
221 (aus 213)		39.8	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.42 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.58 –

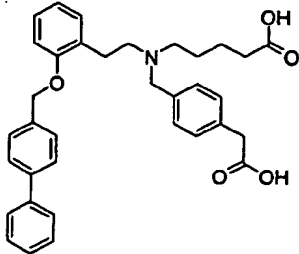
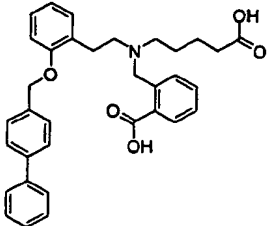
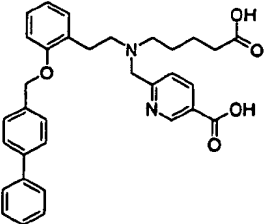
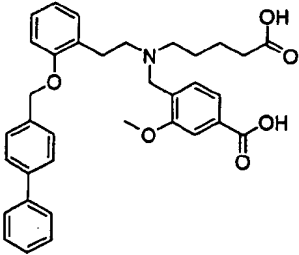


Beispiel	Struktur	Aus- beute (%)	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min])
			1.86 (m, 2H), 2.15 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.86 – 3.25 (m, 7H), 4.45 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.67 – 8.33 (m, 17H), 12.18 (bs, 1H), 13.12 (bs, 1H).
222 (aus 211)		44.6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.38 – 1.49 (m, 2H), 1.62 – 1.75 (m, 2H), 2.17 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.01 – 3.11 (m, 2H), 3.12 – 3.21 (m, 2H), 3.22 – 3.46 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.62 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.82 – 8.39 (m, 16H), 9.08 (bs, 1H).
223 (aus 215)		32.8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.28 – 1.53 (m, 2H), 1.60 – 1.83 (m, 2H), 2.08 – 2.25 (m, 2H), 2.93 – 3.39 (m, 6H), 3.75 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.77 – 7.80 (m, 16H),



Beispiel	Struktur	Aus- beute (%)	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min])
			10.26 (bs, 1H), 12.11 (bs, 1H).
224 (aus 216)		48.8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.34 – 1.51(m, 2H), 1.58 – 1.80 (m, 2H), 2.16 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.91 – 3.23 (m, 6H), 3.58 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.82 – 7.77 (m, 17H), 10.12 (bs, 1H), 12.11 (bs, 1H).
225 (aus XXa und 4- Methoxy- carbonyl- benzyl- chlorid analog 211 und 218)		70.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.36 – 1.52 (m, 2H), 1.59 – 1.79 (m, 2H), 2.04 – 2.24 (m, 2H), 2.89 – 3.26 (m, 6H), 3.81 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.76 – 8.13 (m, 17H), 10.24 (bs, 1H), 12.09 (bs, 1H).



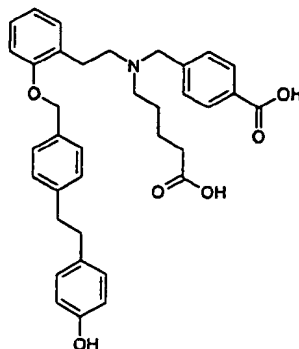
Beispiel	Struktur	Aus- beute (%)	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min])
226 (aus 216)		100	LC/MS = 4.09 min, m/z = 552 (M+H).
227 (aus 212)		76.9	LC/MS = 3.60 min, m/z = 538 (M+H).
228 (aus 211)		78.9	LC/MS = 3.29 min, m/z = 539 (M+H).
229 (aus 214)		76.2	LC/MS = 3.42 min, m/z = 568 (M+H).



Beispiel	Struktur	Ausbeute (%)	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min])
230 (aus 215)		79.2	LC/MS = 3.32 min, m/z = 568 (M+H).
231 (aus 217)		76.2	LC/MS: 3.99 min, m/z = 558 (M+H).



232: 4-[[[(4-carboxybutyl){2-[2-({4-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]benzyl}oxy)phenyl]-ethyl}amino)methyl]benzoessäure



27 mg (0,037 mmol) 4-[[[2-[2-({4-[2-(4-[[Tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)ethyl]benzyl}oxy)phenyl]ethyl](5-ethoxy-5-oxopentyl)amino)methyl]benzoessäuremethylester aus XXI werden in 10 ml THF gelöst. 0,03 ml Tetrabutylammoniumfluorid (1M Lösung in THF) werden zugegeben und die Lösung wird 1 Stunde bei RT gerührt. Die Lösungsmittel werden im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 2 ml Methanol gelöst. 0,05 ml Natronlauge 45% und 0,2 mL Dichlormethan werden zugegeben und die Lösung wird 8 Stunden bei RT gerührt. Die Mischung wird eingeeengt, Wasser wird zugegeben und die Lösung wird mit Schwefelsäure sauer gestellt. Das Feststoff wird abfiltriert und getrocknet.

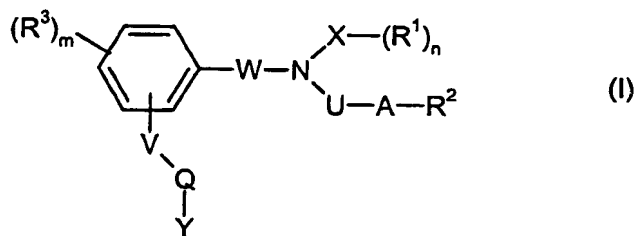
Ausbeute: 20 mg (93% d.Th.)

¹H -NMR (300 MHz, MeOD): δ= 1.45 (m, 4H), 2.30 (t, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.00-3.40 (m), 4.80 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.60 (m, 2H), 6.90 -7.30 (10H), 7.50 (d, 2H), 8.00 (d, 2H).



Patentansprüche

1. Verwendung von Verbindungen, welche auch in der Lage sind, die lösliche Guanylatcyclase unabhängig von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe zu stimulieren, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Angina pectoris, Ischämien und Herzinsuffizienz.
2. Verwendung von Verbindungen, welche auch in der Lage sind, die lösliche Guanylatcyclase unabhängig von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe zu stimulieren, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Arteriosklerose, Hypertonie, thromboembolischen Erkrankungen, venösen Erkrankungen und fibrotischen Erkrankungen wie insbesondere Leberfibrose.
3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin

V fehlt, O, NR⁴, NR⁴CONR⁴, NR⁴CO, NR⁴SO₂, COO, CONR⁴ oder S(O)_o bedeutet,

worin

R⁴ unabhängig von einem weiteren gegebenenfalls vorhandenen Rest R⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen



oder Arylalkyl mit 7 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

o 0, 1 oder 2 bedeutet,

Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkylen, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_p, NR⁵, CO, NR⁵SO₂ oder CONR⁵ enthalten können, und ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Kette unter Bildung eines drei- bis achtegliedrigen Rings miteinander verbunden sein können,

worin

R⁵ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

p 0, 1 oder 2 bedeutet,

Y Wasserstoff, NR⁸R⁹, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die auch über N gebunden sein können,



wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, CN, SR^6 , NO_2 , NR^8R^9 , NR^7COR^{10} , $NR^7CONR^7R^{10}$ oder $CONR^{11}R^{12}$ substituiert sein können,

worin

R^6 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^7 unabhängig von einem gegebenenfalls vorhandenen weiteren Rest R^7 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^8, R^9, R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Arylalkyl mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{13} bedeuten,



wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder zwei Substituenten aus R⁸ und R⁹ oder R¹¹ und R¹² miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Rings verbunden sein können, der O oder N enthalten kann, worin

R¹³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

R¹⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Hetero-



atomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sein können, die auch über N gebunden sein können, welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁷, SO₂NR⁷, CONR⁷, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 8 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy, Carbonylalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Halogen, SR⁶, CN, NO₂, NR⁸R⁹, CONR¹⁵R¹⁶ oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,

worin

R¹⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R¹⁵, R¹⁶ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R¹⁸ bedeuten, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,



worin

R^{18} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und

R^{17} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,



R^3 Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO₂ oder NR¹⁹R²⁰ bedeutet,

worin

R¹⁹ und R²⁰ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

m eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,

W geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine Gruppe aus O, S(O)_q, NR²¹, CO oder CONR²¹ enthalten können, oder CO, NHCO oder OCO bedeutet,

worin

q 0, 1 oder 2 bedeutet,

R²¹ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

U geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,



- A Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,
welche gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Halogenalkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO₂ oder NR²²R²³ substituiert sein können,

worin

R²² und R²³ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Carbonylalkyl oder Sulfonylalkyl bedeuten,

R² Tetrazolyl, COOR²⁴ oder CONR²⁵R²⁶ bedeutet,

worin

R²⁴ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen

R²⁵ und R²⁶ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R²⁷ bedeuten,



oder R^{25} und R^{26} zusammen ein fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden, der N oder O enthalten kann,

worin

R^{27} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO_2 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

X geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus O, $S(O)_r$, NR^{28} , CO oder $CONR^{29}$, Aryl oder Aryloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen enthalten können, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO_2 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Ketten durch eine Alkylkette unter Bildung eines drei- bis achtegliedrigen Rings miteinander verbunden sind,

worin

r 0, 1 oder 2 bedeutet,



R^{28} Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^{29} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

n 1 oder 2 bedeutet;

R^1 Tetrazolyl, $COOR^{30}$ oder $CONR^{31}R^{32}$ bedeutet,

worin

R^{30} Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen

R^{31} und R^{32} jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{33} bedeuten,

worin

R^{33} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO_2 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halo-



genalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

sowie deren Stereoisomere und Salze.

4. Verbindungen nach Anspruch 3,

worin

V fehlt, O, NR^4 , NR^4CONR^4 , NR^4CO , NR^4SO_2 , COO , CONR^4 oder S(O)_p bedeutet,

worin

R^4 unabhängig von einem weiteren gegebenenfalls vorhandenen Rest R^4 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Arylalkyl mit 7 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

o 0, 1 oder 2 bedeutet,

Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkylen, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_p , NR^5 , CO, NR^5SO_2 oder CONR^5 enthalten können, und ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, wo-



bei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Kette unter Bildung eines drei- bis achtegliedrigen Rings miteinander verbunden sein können,

worin

R^5 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

p 0, 1 oder 2 bedeutet,

Y Wasserstoff, NR^8R^9 , Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die auch über N gebunden sein können, wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, CN, SR^6 , NO_2 , NR^8R^9 , NR^7COR^{10} , $NR^7CONR^7R^{10}$ oder $CONR^{11}R^{12}$ substituiert sein können,

worin



R^6 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^7 unabhängig von einem gegebenenfalls vorhandenen weiteren Rest R^7 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^8, R^9, R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Arylalkyl mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{13} bedeuten, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO_2 , NH_2 , $NHCOR^7$, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder zwei Substituenten aus R^8 und R^9 oder R^{11} und R^{12} miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Rings verbunden sein können, der O oder N enthalten kann,

worin



R¹³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,
wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

R¹⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sein können, die auch über N gebunden sein können,
welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁷, SO₂NR⁷, CONR⁷, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 8 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch



geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy, Carbonylalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Halogen, SR^6 , CN , NO_2 , NR^8R^9 , $\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ oder $\text{NR}^{14}\text{COR}^{17}$ substituiert sein können,

worin

R^{14} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

$\text{R}^{15}, \text{R}^{16}$ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{18} bedeuten,

worin

R^{18} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,
wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN , NO_2 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und



R¹⁷ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

R³ Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

m eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,

W geradkettiges oder verzweigtes Alkylen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

U -CH₂- bedeutet,

A Phenyl oder einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,



welche gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, substituiert sein können,

R^2 COOR^{24} bedeutet,

worin

R^{24} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

X geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenyl, Phenyloxy, O, CO oder CONR^{29} enthalten können,

worin

R^{29} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

n 1 oder 2 bedeutet;

R^1 COOR^{30} bedeutet,

worin

R^{30} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.



5. Verbindungen nach Anspruch 3,

worin

V fehlt, O, S oder NR^4 bedeutet,

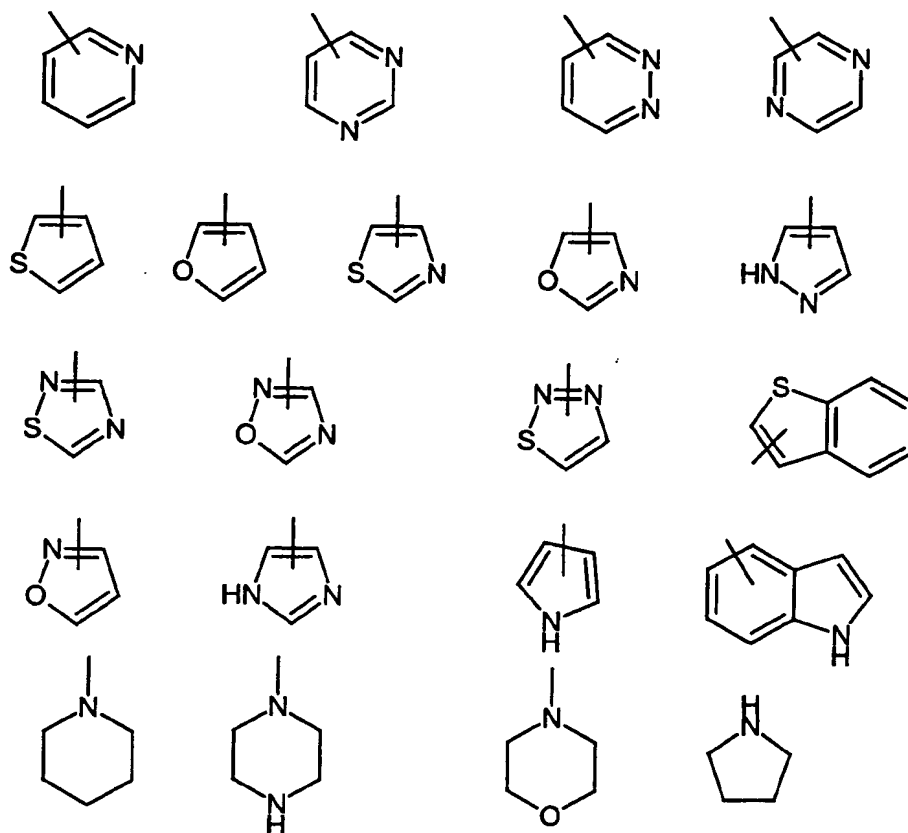
worin

R^4 Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die einfach durch Halogen substituiert sein können,

Y H, NR^8R^9 , Cyclohexyl, Phenyl, Naphtyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe





bedeutet, die auch über N gebunden sein können,
wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, NO₂, SR⁶, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰ oder CONR¹¹R¹² substituiert sein können,
worin



R^6 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

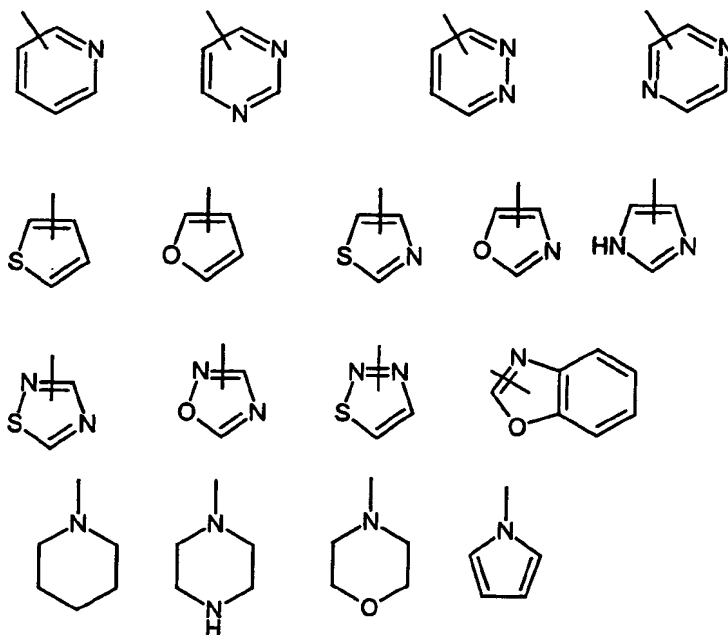
R^7 Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^8, R^9, R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeuten,
wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n- Propyl, i-Propyl, n- Butyl, s- Butyl, i- Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetyl- amino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein kann, oder zwei Substituenten aus R^8 und R^9 oder R^{11} und R^{12} miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Ring verbunden sein können, der durch O oder N unterbrochen sein kann,

R^{10} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet,
wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein kann;

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe





substituiert sein können,
 welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁴,
 SO₂NR⁷, CONR⁷, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen,
 geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder
 verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem
 Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl,
 geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 4 Kohlen-
 stoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch
 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes
 Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges
 oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes
 Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, CN,
 SCH₃, OCF₃, NO₂, NR⁸R⁹ oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,

worin



R^{14} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und

R^{17} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

R^3 Wasserstoff oder Fluor bedeutet,

m eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet,

W CH_2 , $-CH_2CH_2-$, $CH_2CH_2CH_2$, $CH=CHCH_2$ bedeutet,



U -CH₂- bedeutet,

A Phenyl, Pyridyl, Thienyl oder Thiazolyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF₃, Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann,

R² COOR²⁴ bedeutet,

worin

R²⁴ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

X geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenyl, Phenyloxy, O, CO oder CONR³⁰ enthalten können,

worin

R³⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

n 1 oder 2 bedeutet;

R¹ COOR³⁵ bedeutet,

worin



R³⁵

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.

6. Verbindungen nach Anspruch 3,

i

worin

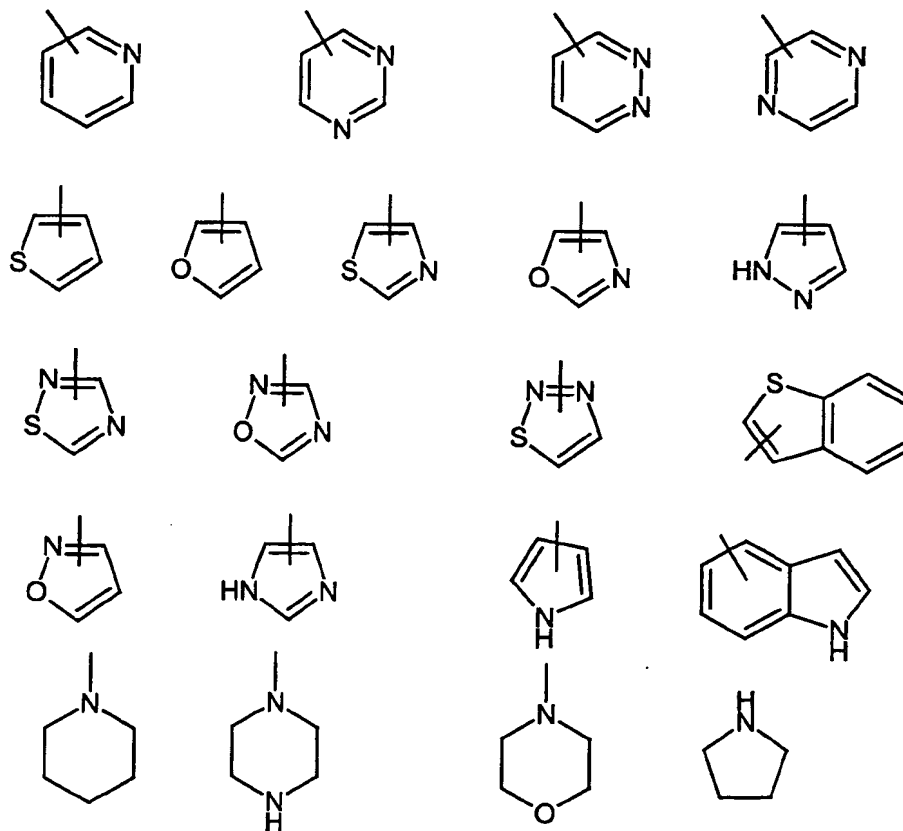
V O bedeutet,

)

Q geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die einfach durch Halogen substituiert sein können,

i

Y H, Cyclohexyl, Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe





bedeutet,

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, NO₂, SR⁶, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰ oder CONR¹¹R¹² substituiert sein können,

worin

- R⁶ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R⁷ Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R⁸, R⁹, R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeuten,

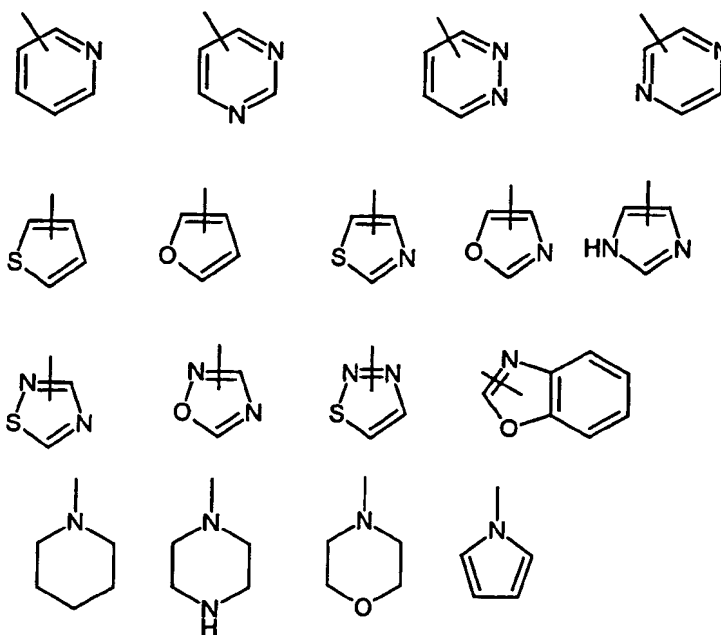
wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n- Propyl, i-Propyl, n- Butyl, s- Butyl, i- Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann,

oder zwei Substituenten aus R⁸ und R⁹ oder R¹¹ und R¹² miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Ring verbunden sein können, der durch O oder N unterbrochen sein kann,



R^{10} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet, wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein kann;

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



substituiert sein können, welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO_2 , geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 4 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach



durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, CN, SCH₃, OCF₃, NO₂, NR⁸R⁹ oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,

worin

R¹⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und

R¹⁷ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoff-



atomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

R^3 Wasserstoff oder Fluor bedeutet,

m eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet,

W $-CH_2-$ oder $-CH_2CH_2-$ bedeutet,

U $-CH_2-$ bedeutet,

A Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, *i*-Propyl, *n*-Butyl, *i*-Butyl, *s*-Butyl, *t*-Butyl, CF_3 , Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann,

R^2 $COOR^{24}$ bedeutet,

worin

R^{24} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

X geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenyl oxy, O, CO oder $CONR^{30}$ enthalten können,

worin

R^{30} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,



n 1 oder 2 bedeutet;

R¹ COOR³⁵ bedeutet,

worin

R³⁵ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet.

7. Verbindungen nach Anspruch 3,

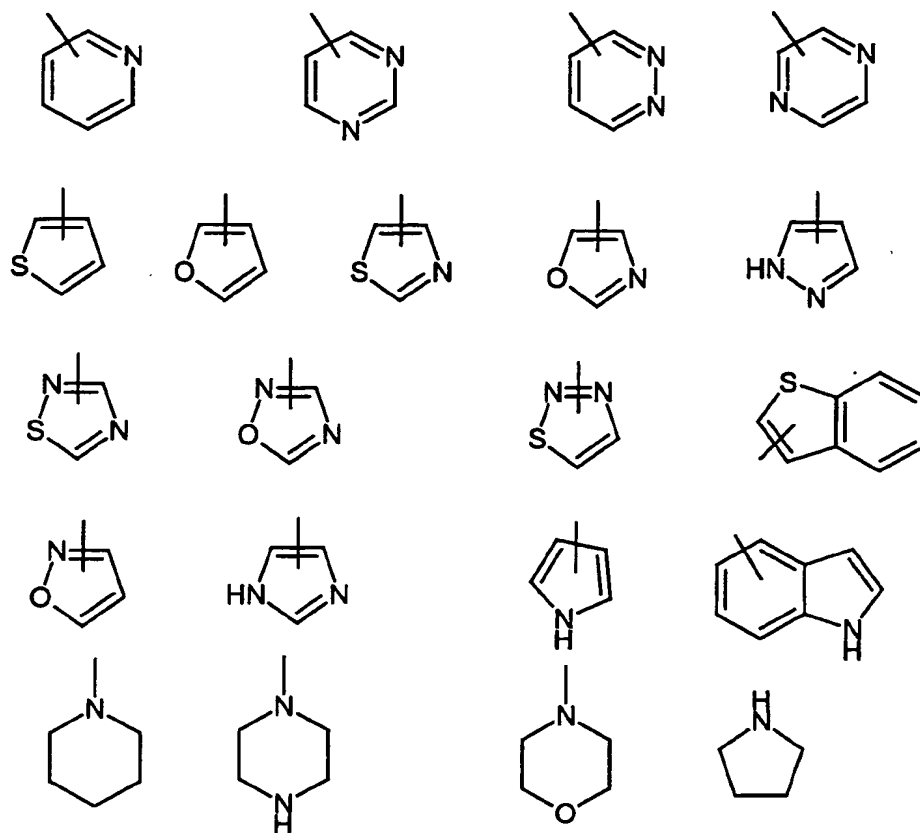
worin

V O bedeutet,

Q geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die einfach durch Halogen substituiert sein können,

Y H, Cyclohexyl, Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe





bedeutet,

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, NO₂, SR⁶, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰ oder CONR¹¹R¹² substituiert sein können,

worin



R^6 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^7 Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^8, R^9, R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeuten,

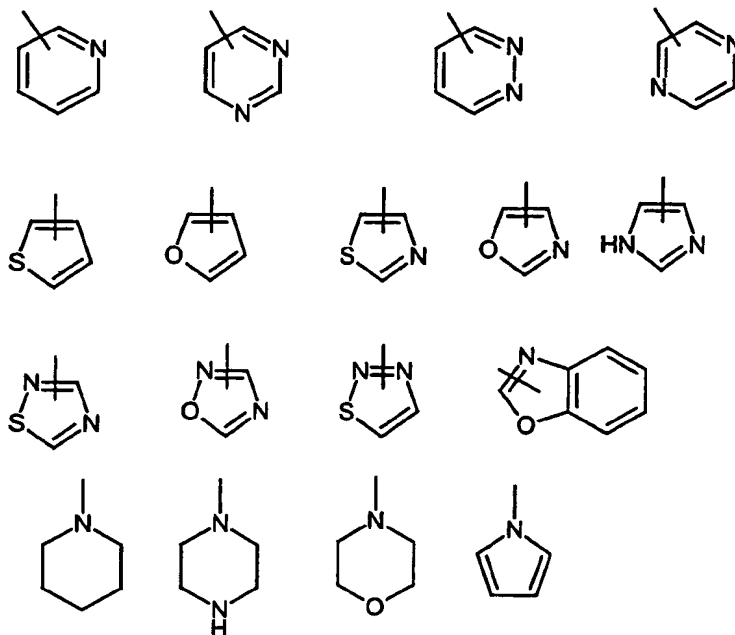
wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein kann, oder zwei Substituenten aus R^8 und R^9 oder R^{11} und R^{12} miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Ring verbunden sein können, der durch O oder N unterbrochen sein kann,

R^{10} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet,

wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein kann;

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe





substituiert sein können,

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 4 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, CN, SCH₃, OCF₃, NO₂, NR⁸R⁹ oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,

worin



R^{14} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und

R^{17} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

R^3 Wasserstoff oder Fluor bedeutet,

m eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet,

W $-CH_2-$ oder $-CH_2CH_2-$ bedeutet,



- U -CH₂- bedeutet,
- A Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF₃, Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann,
- R² COOH bedeutet,
- X geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenyloxy, O, CO oder CONR³⁰ enthalten können, worin
- R³⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- n 1 oder 2 bedeutet;
- R¹ COOH bedeutet.

8. Verbindungen nach Anspruch 3,

worin

- V O bedeutet,
- Q CH₂ bedeutet,



Y Phenyl bedeutet, das mit einem Rest substituiert ist, der aus der Gruppe, bestehend aus 2-Phenylethyl, Cyclohexyl, 4-Chlorphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 4-Cyanophenyl, 4-Chlorphenoxy, 4-Methoxyphenoxy, 4-Trifluormethylphenoxy, 4-Cyanophenoxy, 4-Methylphenyl ausgewählt ist,

R³ Wasserstoff oder Fluor bedeutet,

m eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet,

W -CH₂CH₂- bedeutet,

U -CH₂- bedeutet,

A Phenyl bedeutet,

R² COOH bedeutet, wobei R₂ in 4-Position zum Rest U angeordnet ist,

X (CH₂)₄ bedeutet,

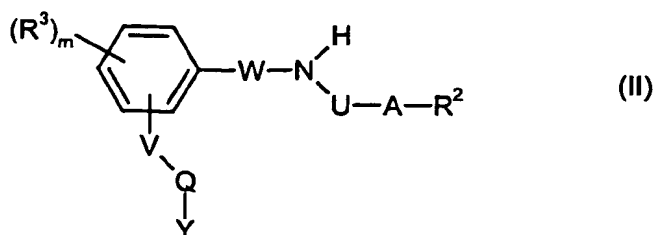
R¹ COOH bedeutet.

9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man

[A] Verbindungen der Formel (II)



- 207 -



mit Verbindungen der Formel (III)



umsetzt,

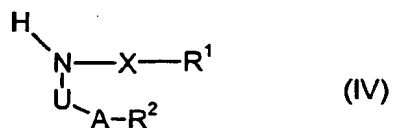
worin

R^1 , R^2 , R^3 , V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 3 haben,

E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

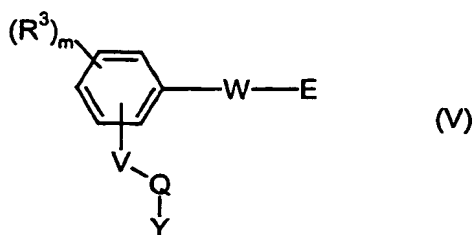
oder

[B] Verbindungen der Formel (IV)



mit Verbindungen der Formel (V)





umsetzt,

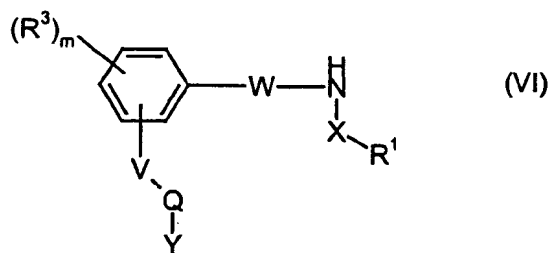
worin

R^1 , R^2 , R^3 , V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 3 haben,

E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

oder

[C] Verbindungen der Formel (VI)



mit Verbindungen der Formel (VII)





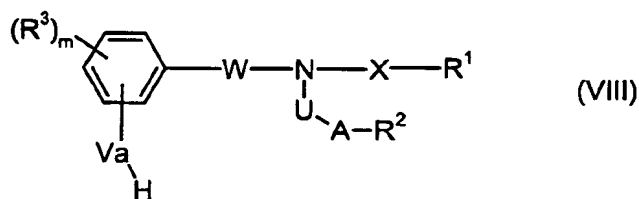
umsetzt,
worin

$R^1, R^2, R^3, V, Q, Y, W, X, U, A$ und m die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 3 haben,

E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

oder

[D] Verbindungen der Formel (VIII),

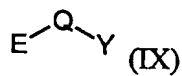


worin

Va für O oder S steht und

$W, A, X, U, R^1, R^2, R^3$ und m die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung haben

mit Verbindungen der Formel (IX)





umsetzt,

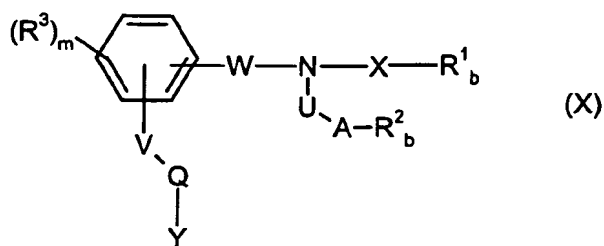
worin

Q, Y die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 3 haben,

E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

oder

[E] Verbindungen der Formel (X),



worin

R^3 , V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 3 haben,

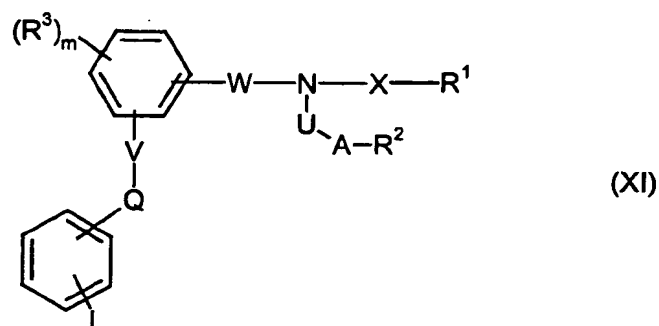
R^1_b und R^2_b jeweils unabhängig für CN oder COOAlk stehen, wobei Alk für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,

mit wässrigen Lösungen starker Säuren oder starker Basen in die entsprechenden freien Carbonsäuren überführt.



oder

[F] Verbindungen der Formel (XI)



worin

R^1 , R^2 , R^3 , V , Q , Y , W , X , U , A und m die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 3 haben,

L für Br , I oder die Gruppe CF_3SO_2-O steht,

mit Verbindungen der Formel (XII)

$M-Z$ (XII)

worin

M für einen Aryl oder Heteroarylrest, einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinyrest oder Cycloalkylrest oder für einen Arylalkyl, einen Arylalkenyl- oder einen Arylalkinyrest steht,

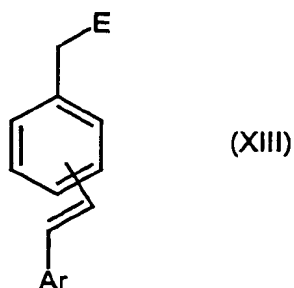


Z für die Gruppierungen $-B(OH)_2$, $-CH\equiv CH$, $-CH=CH_2$ oder $-Sn(nBu)_3$ steht

in Gegenwart einer Palladiumverbindung, gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart eines Reduktionsmittels und weiterer Zusatzstoffe und in Gegenwart einer Base umgesetzt;

oder

[G] Verbindungen der Formel (XIII)



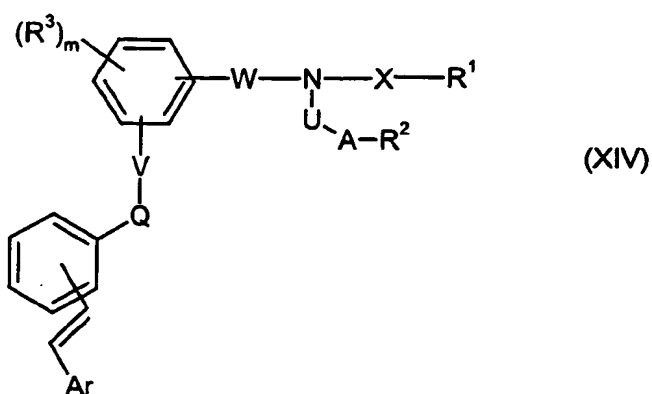
worin

Ar für einen Aryl oder Heteroarylrest steht,

E eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird.

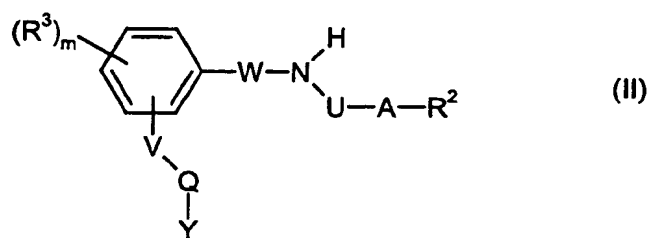
nach Verfahren D mit Verbindungen der Formel (VIII) umgesetzt und die so erhaltenen Verbindungen der Formel (XIV)





mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators hydriert.

10. Verbindungen der Formel (II)

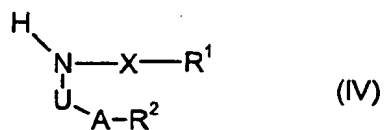


worin

V, Q, Y, R³, m, W, N, U, A und R²

die in Anspruch 3 angegebene
Bedeutung haben.

11. Verbindungen der Formel (IV)



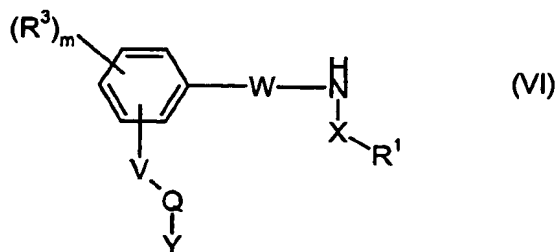
worin



U, A, X, R¹ und R²

die in Anspruch 3 angegebene
Bedeutung haben.

12. Verbindungen der Formel (VI)



worin

V, Q, Y, R³, m, W, X und R¹

die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung haben.

13. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche.
14. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.
15. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Angina pectoris, Ischämien und Herzinsuffizienz.
16. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung



von Hypertonie, thromboembolischen Erkrankungen, Arteriosklerose und venösen Erkrankungen.

17. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von fibrotischen Erkrankungen.
18. Verwendung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass die fibrotische Erkrankung Leberfibrose ist.



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESEN

PCT

REC'D 23 NOV 2001

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Le A 33 878-WO W1	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/08469	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 31/08/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 13/09/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07C229/00		
Anmelder BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ET AL.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
 - ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 05/03/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 21.11.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Breimaier, W Tel. Nr. +49 89 2399 8327 



I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-171 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-18 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbaren **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:



5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.
- ☒ Ansprüche Nr. 1, 2.

Begründung:

- ☐ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☒ Für die obengenannten Ansprüche Nr. 1, 2 wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:
- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
- ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung



INTERNATIONALER VORLAUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/08469

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	3-18
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	3-18
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	3-18
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen siehe Beiblatt



Zu Punkt III

Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

- a. Mangels eines internationalen Recherchenberichts für die vorliegenden Ansprüche 1 und 2 (siehe ISA 210) wird eine internationale vorläufige Prüfung dieses Anmeldungsgegenstandes nicht durchgeführt (Regel 66.1 (e) PCT).
- b. Für die Ansprüche 3-18 wurde ein "Teilrecherchenbericht" erstellt (siehe ISA 210). Der Anmeldungsgegenstand gemäß den o.g. Ansprüchen wurde unter Verwendung der Verbindungen des Ausführungsbeispiels und den Verbindungen gemäß Anspruch 6 mit folgenden Beschränkungen recherchiert:
- Q = geradkettiges Alkylen mit bis zu 9 C-Atomen
R₃ = H, Hal
W = -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-
A = Ph, 2-pyr (substituiert wie in Anspruch 6)
R₂ = COOR₂₄, immer p-Stellung.

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Eine internationale vorläufige Prüfung in bezug auf Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit wird auf den unter Punkt III recherchierten Anmeldungsgegenstand beschränkt durchgeführt.

Der vorliegende Anmeldungsgegenstand betrifft Aminoalkandicarbonsäure-derivate der allgemeinen Formel (I) gemäß den Ansprüchen 3 bis 8, ein Verfahren für deren Herstellung über die Zwischenprodukte der allgemeinen Formeln (II), (IV) und (VI) gemäß den Ansprüchen 9 bis 12, (I) enthaltende Arzneimittel gemäß Anspruch 13 sowie die Verwendung von (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Herz-Kreislauf Erkrankungen und anderen gemäß den Ansprüchen 14 bis 18.



Neuheit

Der Anmeldungsgegenstand gemäß den Ansprüchen 3 bis 18 ist neu (Art. 33(2) PCT).

Der vorliegende Anmeldungsgegenstand ist im derzeit zur Verfügung stehenden Stand der Technik gemäß dem internationalen Recherchenbericht nicht beschrieben und somit neu.

Erfinderische Tätigkeit

Der Anmeldungsgegenstand gemäß den Ansprüchen 3 bis 18 scheint nicht erfinderisch zu sein (Art. 33(3) PCT).

Die im Lichte des auf Seite 2, vierter Absatz zitierten nächstliegenden Standes der Technik zu lösende Aufgabe wird in der Bereitstellung alternativer Verbindungen gesehen, die die lösliche Guanylatcyclase direkt stimulieren und sich somit als Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauferkrankungen eignen.

Die so formulierte Aufgabe wird durch die anmeldungsgemäßen Aminoalkandicarbonsäurederivate der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 gelöst.

Die Gefäßrelaxierende Wirkung wurde an 17 und die Stimulation der rekombinanten löslichen Guanylatcyclase (sGC) lediglich an einem Beispiel demonstriert (siehe Tabellen 1 und 2), wobei beispielhaft Verbindungen (I) mit $V = O$ getestet wurden. Die beanspruchte Breite wird von den derzeit vorliegenden Beispielen in nicht repräsentativer Weise als gestützt angesehen, und es ist zweifelhaft, ob die beanspruchte Breite, die weit über die Beispiele hinausgeht, die gestellte Aufgabe tatsächlich löst.

Das Vorliegen erfinderischer Tätigkeit in der beanspruchten Breite kann derzeit nicht beurteilt werden.



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
 US Department of Commerce
 United States Patent and Trademark
 Office, PCT
 2011 South Clark Place Room
 CP2/5C24
 Arlington, VA 22202
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
 in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 14 May 2001 (14.05.01)	
International application No. PCT/EP00/08469	Applicant's or agent's file reference Le A 33 878-WO W1
International filing date (day/month/year) 31 August 2000 (31.08.00)	Priority date (day/month/year) 13 September 1999 (13.09.99)
Applicant ALONSO-ALIJA, Cristina et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:
 05 March 2001 (05.03.01)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Pascal Piriou Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

355 2.0
7.1